

Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

**Niedrig-gradige Gliome des Hirnstamms –  
Ergebnisse der SIOP-LGG 2004-Studie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Johannes Holzapfel  
aus Augsburg  
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Albert

Mitberichterstatter: PD Dr. Niklas Thon

Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:

Frau Dr. Astrid K. Gnekow, Studienleitung der SIOP-LGG 2004-Studie,  
I. Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Augsburg

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 04.04.2019

**Meiner Familie**

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	7
1. Einleitung .....	9
2. Material und Methoden .....	11
2.1. Die SIOP-LGG 2004-Studie .....	11
2.2. Studienstrategie .....	11
2.3. Ein- und Ausschlusskriterien .....	12
2.4. Chemotherapie .....	13
2.5. Radiotherapie .....	15
2.6. Evaluation des Therapieansprechens.....	15
2.7. Statistische Methoden .....	16
3. Ergebnisse .....	18
3.1. Beschreibung der Gesamtkohorte .....	18
3.1.1. Epidemiologische Daten .....	18
3.1.2. Symptomatik bei Diagnosestellung.....	20
3.1.3. Tumorlokalisation und Ausbreitung in andere Kompartimente.....	22
3.1.4. Disseminierung.....	23
3.1.5. Primäre Resektion .....	24
3.1.6. Histologische Diagnose und Malignisierung .....	25
3.1.7. Histologische Diagnose in Bezug zur Primärlokalisation.....	26
3.2. Aufteilung in Therapiestrategiegruppen.....	27
3.2.1. Epidemiologische Daten im Vergleich der Therapiestrategiegruppen.....	28
3.2.2. Tumorlokalisation im Vergleich der Therapiestrategiegruppen .....	28
3.3. Beobachtungsgruppe .....	28

3.3.1. Primäres Resektionsausmaß und Histologie .....	28
3.3.2. Verlauf im Beobachtungszeitraum nach primärem Resektionsausmaß .....	28
3.3.3. Ereignisse („Events“) im Beobachtungszeitraum .....	30
3.3.4. Aktueller Status .....	31
3.4. Chemotherapiegruppe .....	32
3.4.1. Primäres Resektionsausmaß und Histologie .....	32
3.4.2. Therapieindikation und Therapiebeginn nach Diagnosestellung .....	32
3.4.3. Therapieansprechen in Woche 24 .....	33
3.4.4. Progression im Beobachtungszeitraum .....	33
3.4.5. Verlauf.....	33
3.4.6. Folgetherapien .....	34
3.4.7. Aktueller Status .....	35
3.4.8. Hypersensitivität auf Carboplatin und Toxizität .....	36
3.5. Radiotherapiegruppe .....	36
3.5.1. Primäres Resektionsausmaß und Histologie .....	37
3.5.2. Therapieindikation und Therapiebeginn nach Diagnosestellung .....	37
3.5.3. Therapieansprechen Woche 24 .....	37
3.5.4. Progression im Beobachtungszeitraum .....	37
3.5.5. Verlauf.....	37
3.5.6. Folgetherapien .....	38
3.5.7. Aktueller Status .....	38
3.6. Überlebensdaten .....	39
3.6.1. Aktueller Status der Gesamtkohorte .....	39
3.6.2. Gesamtüberleben (Overall Survival).....	39
3.6.3. Ereignisfreies Überleben .....	42

3.6.4. Progressionsfreies Überleben der Chemo- und Radiotherapiegruppe .....	45
4. Diskussion .....	46
4.1. Epidemiologische Daten .....	46
4.2. Symptomatik bei Diagnosestellung.....	46
4.3. Tumorlokalisation .....	47
4.4. Histologie .....	48
4.5. Disseminierung.....	49
4.6. Primäres Resektionsausmaß .....	49
4.7. Aufteilung in Therapiestrategiegruppen.....	50
4.7.1. Beobachtungsgruppe .....	50
4.7.2. Chemotherapiegruppe .....	51
4.7.3. Radiotherapiegruppe .....	52
4.8. Gesamtüberleben (OS) und ereignisfreies Überleben (EFS) der Gesamtgruppe .....	52
4.9. Risikofaktoren für Progression.....	53
4.10. Schlussfolgerung .....	54
5. Abstract .....	56
6. Literaturverzeichnis.....	57
7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	61
8. Danksagung .....	63
9. Eidesstattliche Versicherung .....	64

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Astro II°	Astrozytom WHO Grad II
AT/RT	Atypische teratoid-rhabdoide Tumoren
Baby POG	Kombinationstherapie aus Vincristin, Cyclophosphamid, Etoposid und Cisplatin
BRAF	Proto-Onkogen BRAF
CCNU	Lomustin
CR	Complete Response, komplette Remission
CR	Komplette Resektion
CT	Chemotherapie
CTV	Clinical Target Volume
DIA	Desmoplastisches infantiles Astrozytom
DIG	Desmoplastisches infantiles Gangliogliom
DIPG	Diffus intrinsisches Pongliom
DOD	Dead of Diagnosis
EFS	Event-free Survival
EGF	Epidermal Growth Factor
EHD	Einzelherddosis
FET-PET	Positronen-Emissions-Tomographie
GCP	Good clinical Practice
GG	Gangliogliom
GHD	Gesamtherddosis
Gy	Gray
HGG	High grade Glioma
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase 1
IDH2	Isocitrat-Dehydrogenase 2
IQR	Interquartilsabstand
LFU	Lost to Follow-Up
LGG	Low grade Glioma
MAP	Mitogen-activated Protein mit der 18F-markierten Aminosäure O-(2-[18F])-L-Tyrosin
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat

NF1	Neurofibromatose Typ 1
NOS	Not otherwise specified, nicht näher spezifiziert
OR	Objective Response, objektives Ansprechen
OS	Overall Survival
P53	Tumorsuppressor-Gen p53
PA	Pilozytisches Astrozytom
PD	Progressive disease, Krankheitsprogression
PFS	Progression-free Survival
PNET	Primitive neuroektodermale Tumoren
PR	Partial Response, partielles Ansprechen
PR	Partielle Resektion
PTV	Planning Target Volume
RT	Radiotherapie
SD	Stable Disease, stabile Resterkrankung
SEGA	Subependymales Riesenzellastrozytom
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIOP	International Society of Pediatric Oncology
Tab.	Tabelle
TPCV	Kombinationstherapie aus Thioguanin, Procarbazin, Lomustin und Vincristin
TSC	Tuberöse Sklerose
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem



## 1. Einleitung

Primäre Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) sind mit einem Anteil von 20-25% nach den Leukämien die zweithäufigste onkologische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter in Deutschland. Etwa 10-20% aller primären ZNS-Tumoren sind im Hirnstamm lokalisiert<sup>[1-4]</sup>. Bis in die 1960er Jahre wurden Hirnstammtumoren als einheitliche Krankheitsentität betrachtet. Aufgrund ihrer Lokalisation, die eine Vielzahl vitaler Steuerungszentren beinhaltet, galten sie als inoperabel und die Überlebensprognose der Patienten war ungünstig<sup>[5]</sup>. Mit Einführung der Computertomographie in den 1970er und der Kernspintomographie in den 1980er Jahren verbesserte sich die Darstell- und Beurteilbarkeit dieser Tumoren deutlich. Verschiedene Klassifikationssysteme, vorwiegend nach morphologischen bzw. chirurgischen Gesichtspunkten wurden entwickelt<sup>[6-9]</sup>. Die gebräuchlichste Einteilung nach Choux unterscheidet zwischen diffusen, fokal intrinsischen, fokal exophytischen und zervikomedullären Tumoren<sup>[6]</sup>. Inzwischen ist erwiesen, dass Hirnstammgliome eine heterogene Gruppe von Tumoren mit unterschiedlichen Histologien, Wachstumsmustern und Prognosen darstellen<sup>[10, 11]</sup>. Diffus-intrinsische Ponsgliome (DIPG, WHO IV°) machen bei Kindern und Jugendlichen mit etwa 80% den größten Anteil aus und entsprechen im Wesentlichen den diffusen Gliomen nach Choux. Etwa 15% sind niedrig-gradige maligne Gliome (Low grade Glioma, LGG) des Hirnstamms und zeigen in der Regel ein fokales oder dorsal exophytisches Wachstumsmuster. Die übrigen 5% entfallen auf primitive neuroektodermale Tumoren (PNET, gemäß WHO-Klassifikation 2007), fokale höhergradige Astrozytome ohne diffuses Wachstumsmuster, atypische teratoid-rhabdoide Tumoren (AT/RT) u.a.<sup>[11-13]</sup>.

In dem Begriff niedrig-gradige Gliome (LGG) werden unterschiedliche Tumorentitäten zusammengefasst, die als gemeinsames Merkmal eine gliale bzw. gemischt glial-neuronale Abstammung der Tumorzellen und ein in der Regel langsames Wachstumsmuster haben (Tab. 1). Gemäß der WHO-Klassifikation gehören LGG zu den Hirntumoren der WHO Grade I und II, d.h. sie zeigen oft eine gute Abgrenzung zum umgebenden Hirngewebe bzw. bilden nur eine geringe randständige Infiltrationszone mit Nachbarstrukturen<sup>[14]</sup>. Am häufigsten sind pilozytische Astrozytome mit einem Anteil von 50-70%. LGG kommen in allen Teilen des ZNS vor. Die häufigste Lokalisation ist die supratentorielle Mittellinie (25-33%), gefolgt von Cerebellum (25%) und Großhirnhemisphären (15-20%)<sup>[2]</sup>. Etwa 8-10% aller LGG sind im kaudalen Hirnstamm lokalisiert<sup>[15, 16]</sup>.

Herkunft	Histologie	WHO Grad
Glial	Pilozytisches Astrozytom	I
	Subependymales Riesenzellastrozytom (SEGA)	I
	Pilomyxoides Astrozytom	II
	Diffuses Astrozytom	II
	Fibrilläres Astrozytom	II
	Protoplasmatisches Astrozytom	II
	Gemistozytisches Astrozytom	II
	Pleomorphes Xanthoastrozytom	II
	Oligodendrogliom	II
	Oligoastrozytom	II
Gemischt neuronal-glial	Gangliogliom	I
	Desmoplastisches infantiles Astrozytom/ Desmoplastisches infantiles Gangliogliom	I
	Dysembryoplastischer neuronaler Tumor	I
	Rosettenbildender glioneuronaler Tumor des IV. Ventrikel	I

**Tab. 1 Spektrum der histologischen Diagnosen bei LGG (gemäß WHO Klassifikation 2007)**

Bezogen auf alle primären ZNS-Tumoren des Kindesalters macht die Gruppe der LGG mit nahezu 50% den größten Anteil aus\*. Bei vollständiger chirurgischer Entfernung des Tumors ist das lokale Rezidivrisiko meist gering. Da jedoch auch nicht komplett entfernte Tumoren eine gute Prognose bezüglich des Langzeitüberlebens haben können, ist bei der Planung des operativen Vorgehens das Risiko von neurologischen Folgeschäden zu berücksichtigen<sup>[15]</sup>. Für nicht vollständig resezierte oder inoperable Tumoren stehen als nicht-chirurgische Therapiemaßnahmen eine Chemo- oder Radiotherapie zur Verfügung. Im Rahmen bestimmter Tumorprädispositionssyndrome haben Patienten ein erhöhtes Risiko, ein LGG zu entwickeln: Bei etwa 10 bis 20% aller LGG-Patienten liegt als Grunderkrankung eine Neurofibromatose Typ 1 (NF1) oder eine tuberöse Sklerose (TSC) vor<sup>[17, 18]</sup>.

In dieser Arbeit wird die bislang größte, populationsbasiert und prospektiv registrierte Kohorte von Hirnstamm-LGG beschrieben, die einer einheitlichen Behandlungsstrategie zugeführt wurde. Der Erkrankungsverlauf wurde unter Beobachtung ebenso wie unter Chemo- und Radiotherapie erfasst. Schwerpunkt der Analyse ist die Frage, inwieweit die ungünstige Tumorlokalisation im Hirnstamm das ereignisfreie Überleben (Event-free Survival, EFS), das progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival, PFS) und das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) beeinflusst.

\* persönliche Mitteilung Dr. Gnekow, I. Kinderklinik, Klinikum Augsburg

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Die SIOP-LGG 2004-Studie**

Die SIOP-LGG 2004-Studie war eine multinationale, multizentrische und prospektive Therapieoptimierungsstudie mit einem einheitlichen, standardisierten Gesamtkonzept für Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 16 (ab 2007 < 18) Jahren mit niedrig-gradig malignen Gliomen (LGG) jeglicher histologischer Subgruppe und jeglicher Lokalisation im zentralen Nervensystem. Vom 01.04.2004 bis zum 31.03.2012 war die Studie für die Patientenrekrutierung geöffnet. Die deutschsprachige Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und das Ethikkomitee der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigten die Studie. Die Good-Clinical-Practice (GCP)-Richtlinien wurden eingehalten. Im Rahmen der SIOP-LGG 2004-Studie wurden auch die Daten der Patienten mit Tumorsitz im kaudalen Hirnstamm erfasst. Für diese Arbeit wurden die bereits erfassten Daten zu Epidemiologie, Histologie, Wachstumsverhalten, Symptomatik bei Diagnosestellung, Resektionsausmaß, Therapiemaßnahmen, Therapieansprechen, Überlebensdaten und Follow-Up der LGG des kaudalen Hirnstamms systematisch ausgewertet. Stichtag für den Einschluss von Follow-Up-Daten war der 31.12.2016.

### **2.2. Studienstrategie**

In Abhängigkeit vom Ausmaß der primären Tumorresektion, der Ausprägung oder dem Fortschreiten neurologischer oder radiologischer Befunde, dem Alter des Patienten und dem Vorhandensein oder Fehlen einer NF1 wurden die Patienten verschiedenen Behandlungsarmen zugeordnet: Beobachtung, Chemotherapie und Radiotherapie.

Primär sollte bei allen Patienten die Möglichkeit der kompletten Tumorresektion unter Berücksichtigung von Funktionserhalt und Integrität wichtiger Strukturen des ZNS geprüft werden. Alle komplett resezierten Tumoren wurden zunächst beobachtet. Patienten mit nicht komplett resezierten Tumoren oder mit bioptisch oder radiologisch gesicherter Diagnose wurden ebenfalls beobachtet, vorausgesetzt es lagen zum Diagnosezeitpunkt keine schwerwiegenden neurologischen Symptome vor.

Die Indikation für eine nicht-chirurgische Therapiemaßnahme im Sinne einer Chemo- oder Radiotherapie richtete sich nach dem Vorhandensein oder der Entwicklung schwerer neurologischer Symptome, einer Größenprogression des Tumors oder einem Tumorrezidiv (Tab. 2). Somit konnte die Indikation zu nicht-chirurgischen Therapiemaßnahmen bereits bei Diagnosestellung oder erst nach einem unterschiedlich langen Beobachtungszeitraum gestellt

werden. Für Patienten < 8 Jahren und für alle Patienten mit NF1 war die Durchführung einer Polychemotherapie vorgesehen, für Patienten  $\geq 8$  Jahren ohne NF1 eine Radiotherapie. Vor dem Beginn einer nicht-chirurgischen Therapie sollte immer die Möglichkeit einer primären oder erneuten Resektion geprüft werden.

<b>Schwere klinisch-neurologische Symptome (verursacht durch Tumorwachstum)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dienzephales Syndrom</li> <li>• Fokale neurologische Ausfälle</li> <li>• Zeichen erhöhten intrakraniellen Drucks</li> <li>• (Fokale) Krampfanfälle</li> <li>• Symptomatische Metastasen</li> <li>• Manifestation neuer neurologischer Symptome</li> <li>• Verschlechterung bereits bestehender neurologischer Symptome</li> </ul>
<b>Radiologische Kriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eindeutiges Tumorwachstum (&gt;25%)</li> <li>• Rezidiv nach kompletter Resektion/ Remission</li> <li>• Neuauftreten von Metastasen</li> </ul>

**Tab. 2 Indikation für den Beginn nicht-chirurgischer Therapiemaßnahmen (SIOP-LGG 2004-Gesamtstudie)**

Im Verlauf der Studie wurden Salvagestrategien zur Behandlung von Progressionen während oder nach der Erstlinientherapie unter Berücksichtigung der Therapieprinzipien individuell angepasst.

Eine Krankheitsprogression (progressive disease, PD) wurde klinisch definiert beim Auftreten neuer neurologischer Symptome oder einer Verschlechterung bereits bestehender Symptome. Eine radiologische Krankheitsprogression lag vor, wenn eine Größenzunahme des Tumors um mindestens 25% zu verzeichnen war, in Relation zum Ausgangsbefund bei Diagnosestellung oder zu Beginn einer nicht-chirurgischen Therapiemaßnahme.

Zur Auswertung der Studie verblieben alle Patienten, die keine nicht-chirurgische Therapie erhalten hatten, in der Beobachtungsgruppe. Für Patienten mit Chemo- oder Radiotherapie richtete sich die Zuordnung zur Therapiestrategiegruppe nach der primär erfolgten Therapie, unabhängig von evtl. weiteren Folgetherapien.

### **2.3. Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien der SIOP-LGG 2004-Studie sind in Tab. 3 zusammengefasst. Zunächst war die Studie nur für Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von 16 Jahren

ausgelegt. Im Amendment vom 27.04.2007 wurde das Einschlussalter auf  $< 18$  Jahre angehoben.

<b>Einschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: Kinder und Jugendliche bis zur Beendigung des 16./18. Lebensjahres</li> <li>• Vorliegen eines LGG (gesichert histologisch nach WHO Klassifikation 2007 und/oder radiologisch)</li> <li>• Primäre Tumorlokalisation intrakraniell und/oder im Rückenmark</li> <li>• Disseminierte LGG</li> <li>• Tumordiagnose ohne Vorbehandlung mit Chemotherapie oder Radiotherapie</li> <li>• Einwilligung des Patienten oder dessen Eltern/ des gesetzlichen Vertreters in die Studie nach vorangegangener ausführlicher Information</li> </ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primär diffus intrinsisch wachsende Tumoren des Pons (auch bei histologisch nachgewiesenem Astrozytom I/II°)</li> <li>• Niedrig-gradige intrakranielle Tumoren nicht-glialen Ursprungs</li> <li>• Vorbehandlung mit Chemo- oder Radiotherapie</li> <li>• Vorbestehende gesundheitliche Einschränkungen, die die Teilnahme an der Studie unmöglich oder ethisch fragwürdig machen</li> <li>• Patientinnen in Schwangerschaft oder Stillzeit</li> </ul>

**Tab. 3 Ein- und Ausschlusskriterien zur SIOP-LGG 2004-Studie**

Bei der Konzeption der Studie wurde die radiologische Diagnose eines LGG ohne histologische Diagnosesicherung nur für chiasmatisch-hypothalamische Tumoren bei eindeutiger Morphologie in der Kernspintomographie und referenzradiologischer Bestätigung akzeptiert. Die Weiterentwicklung der neuroradiologischen Bildgebung hat im Verlauf der Studie aber immer besser erlaubt, Tumoren auf der Basis von spezifischen Signalveränderungen als LGG zu klassifizieren. Die referenzradiologische Begutachtung erfolgte durch Prof. Dr. M. Warmuth-Metz, Universitätsklinikum Würzburg.

## **2.4. Chemotherapie**

Die Chemotherapie im SIOP-LGG 2004-Protokoll gliederte sich in eine Induktionsphase über 24 Wochen, gefolgt von einer einjährigen Konsolidierungsphase. Im Rahmen einer in die Gesamtstudie eingebetteten, randomisierten Fragestellung wurde untersucht, inwieweit ein Unterschied im progressionsfreien Überleben (PFS) zwischen Patienten besteht, die entweder eine Induktionstherapie mit Carboplatin und Vincristin erhielten oder eine intensiviertere Induktionstherapie mit zusätzlich Etoposid. Außerdem wurde untersucht, ob ein Unterschied

im Ansprechen der Tumoren zwischen der Standard-Induktionstherapie und der intensivierten Induktionstherapie zum Ende der Induktionsphase besteht. Qualifiziert für die Randomisierung waren Patienten ohne NF1, die primär als nicht-chirurgische Therapiemaßnahme die Chemotherapie erhielten.

Die Chemotherapie beinhaltete Vincristin in einer Dosierung von  $1,5 \text{ mg/m}^2$  i.v. als Bolus (Maximaldosis 2 mg) und Carboplatin in einer Dosierung von  $550 \text{ mg/m}^2$  i.v. über 1h. Während der Induktionsphase erfolgte die Gabe von Vincristin zunächst wöchentlich an Tag 1 in Woche 1-10 und anschließend in Woche 13, 17 und 21. Carboplatin wurde an Tag 1 von Woche 1, 4, 7 und 10 verabreicht und ab Woche 13 parallel zu Vincristin. Die Konsolidierungsphase bestand aus dreiwöchigen Therapiezyklen in sechswöchigen Abständen, bei denen Vincristin jeweils an Tag 1, 8 und 15 und Carboplatin an Tag 1 verabreicht wurden (Tab. 4). Im Prüfarm erhielten die randomisierten Patienten während der Induktionstherapie zusätzlich Etoposid i.v.  $100 \text{ mg/m}^2$  über 1h an Tag 1-3 in Woche 1, 4, 7 und 10.

Induktionstherapie													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	13	17	21	24
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	
C			C			C			C	C	C	C	
MRT													
E		E		E		E		Etoposid 100 mg/m <sup>2</sup>					
Nur randomisierte Pat. im Prüfarm													
Konsolidierungstherapie													
25		31		37		41		49		56			
55		61		67		73		79		85			
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	
C		C		C		C		C					
MRT													
Vincristin 1,5 mg/m <sup>2</sup> (max. 2 mg)													
Carboplatin 550 mg/m <sup>2</sup>													

**Tab. 4 Chemotherapie SIOP-LGG 2004-Protokoll**

Für Patienten mit schwerer Hypersensitivitätsreaktion auf Carboplatin oder Patienten mit Tumorprogression im Verlauf der Erstlinientherapie standen die alternierende Gabe von Cisplatin  $30 \text{ mg/m}^2$  i.v. über 3h und Cyclophosphamid  $1500 \text{ mg/m}^2$  i.v. über 1h als Alternative zur Verfügung. Das Protokoll enthielt außerdem detaillierte Anweisungen zur Dosisanpassung der Chemotherapie bei Toxizität und für Kinder  $<10 \text{ kg}$  Gewicht.

## 2.5. Radiotherapie

Das SIOP-LGG 2004-Protokoll sah die Durchführung der Radiotherapie als konventionelle Bestrahlung nach 3-D-gesteuerter Planung vor. Das klinische Zielvolumen (Clinical Target Volume, CTV) umfasste den in der MRT-T2-Wichtung sichtbaren Tumor mit einem Sicherheitssaum von 0,5 cm. Das Planungszielvolumen (Planning Target Volume, PTV) umfasste das CTV mit einem zusätzlichen Sicherheitssaum abhängig von der Applikationstechnik. Bei fixiertem Kopf betrug dieser 0,2-0,5 cm, bei Verwendung einer konventionellen Maske 0,5-1 cm. Die Gesamtherddosis (GHD) für Tumoren des kaudalen Hirnstamms und evtl. zerebraler Metastasen betrug 54,0 Gy mit Einzelherddosen (EHD) von 1,8 Gy, verabreicht an fünf Tagen pro Woche. Für spinale Metastasen betrug die GHD 50,4 Gy, für Kinder < 5 Jahren 45,0 Gy mit EHD von ebenfalls 1,8 Gy. Im Studienverlauf ergab sich für einzelne Patienten auch die Möglichkeit der Protonentherapie. Die interstitielle Radiochirurgie (Brachytherapie) erfolgte mit <sup>132</sup>Jod-Seeds und war den Patienten vorbehalten, deren Tumor dieser Therapieform zugänglich war. Die referenzradiologische Beratung erfolgte durch Prof. Dr. R.-D. Kortmann, Referenzzentrum für Strahlentherapie, Universitätsklinik Leipzig.

## 2.6. Evaluation des Therapieansprechens

Kernspintomographische Kontrollen zur Evaluation des Therapieansprechens waren standardmäßig in Woche 24, 56 und 85 nach Beginn der Chemo- oder Radiotherapie vorgesehen. Die Definition des Therapieansprechens ist in Tab. 5 aufgeführt. Referenz zur Beurteilung von Tumorgrößenveränderungen war die initiale Bildgebung, sowie bei Patienten mit nicht-chirurgischer Therapie die Tumorgröße zu Beginn dieser Therapiemaßnahme. Die Evaluation des klinischen Zustandes der Patienten bei Diagnosestellung und zu Woche 24, 56 und 85 der Therapie erfolgte in standardisierten Fragebögen.

Im Rahmen der Tumornachsorge sollten für alle Patienten der Beobachtungsgruppe oder nach Beendigung von Chemo- oder Radiotherapie regelmäßige kernspintomographische Kontrollen erfolgen, zunächst in dreimonatigen Abständen. Die Zeitintervalle konnten bei stabiler Erkrankung im weiteren Verlauf gestreckt werden.

<b>Komplette Remission</b> (Complete Response, CR)	Kein radiologisch nachweisbarer Tumorrest
<b>Partielles Ansprechen</b>	Verkleinerung der soliden Tumoranteile um mehr als 50%

(Partial Response, PR)	
<b>Objektives Ansprechen</b> (Objective Response, OR)	Verkleinerung der soliden Tumoranteile um mehr als 25-50%
<b>Stabile Resterkrankung</b> (Stable Disease, SD)	Zunahme oder Verkleinerung der soliden Tumoranteile um nicht mehr als 25%
<b>Radiologische Krankheitsprogression</b> (Progressive disease, PD)	Zunahme der soliden Tumoranteile um mehr als 25%

**Tab. 5 Definition des Therapieansprechens**

## 2.7. Statistische Methoden

Stetige Variablen wurden in dieser Arbeit mittels Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Kategoriale Variablen wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeiten beschrieben.

Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um zwei unabhängige Gruppen hinsichtlich einer stetigen Zielgröße zu vergleichen; bei mehr als zwei Gruppen fand der Kruskal-Wallis-Test Anwendung. Der Exakte Test nach Fisher wurde verwendet, um unabhängige Gruppen hinsichtlich einer kategorialen Zielgröße zu vergleichen.

Die Verteilungen von Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), ereignisfreiem Überleben (Event-free Survival, EFS) und progressionsfreiem Überleben (Progression-free Survival, PFS) wurden nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das OS wurde berechnet als Zeit von Diagnosestellung bis Tod des Patienten, unabhängig von der Todesursache. EFS wurde berechnet als Zeit von Diagnosestellung bis Ereignis, definiert als Rezidiv nach kompletter Resektion, klinischer oder radiologischer Progression, Beginn einer nicht-chirurgischen Therapiemaßnahme oder Tod (unabhängig von der Todesursache). Für die Analysen mit Bezug zur Histologie und zum Resektionsausmaß wurde das EFS abweichend davon berechnet als Zeit von Resektion bis zum Auftreten eines Ereignisses. Das PFS nach einer nicht-chirurgischen Therapiemaßnahme wurde berechnet als Zeit von Therapiebeginn bis zum Auftreten eines Ereignisses, definiert als Rezidiv nach kompletter Resektion, Progression eines Resttumors, Auftreten neuer bzw. Progression bestehender Metastasen oder Tod (unabhängig von der Todesursache). Als Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde bei den Patienten mit histologischer Diagnosesicherung der Zeitpunkt des primären operativen Eingriffs definiert, bei Patienten mit radiologischer Diagnose das Datum der initialen Bildgebung.

Die statistische Datenanalyse dieser Arbeit ist explorativ. Dementsprechend wurde kein Signifikanzniveau fixiert, wurde keine Adjustierung auf multiples Testen vorgenommen und



werden alle P-Werte als rein deskriptive Maße aufgefasst. P-Werte  $\leq 0.05$  werden als statistisch auffällig betrachtet.

Die statistische Analyse wurde durchgeführt mit IBM SPSS<sup>R</sup> Statistics 24 for Windows (IBM Corporation, Somers, NY, USA).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Beschreibung der Gesamtkohorte

Insgesamt wurden 1587 Patienten aus 75 Kliniken in der Bundesrepublik Deutschland in die SIOP-LGG 2004-Studie gemeldet, davon 120 mit Tumorsitz im kaudalen Hirnstamm. Zwei Patienten wurden aufgrund einer letztlich anderslautenden Diagnose (einmal diffus intrinsisches Ponsgliom, einmal Morbus Alexander) aus der Auswertung ausgeschlossen, zwei weitere Patienten gingen nicht in die Auswertung ein, da die Tumorlokalisation (Kleinhirn oder kaudaler Hirnstamm) nicht eindeutig zugeordnet werden konnte. Die untersuchte Kohorte der Hirnstamm-LGG umfasste somit 116 Patienten (vgl. Abb. 5, S. 27).

##### 3.1.1. Epidemiologische Daten

Abb. 1 und Tab. 6 geben die Altersverteilung der Patienten bei Diagnosestellung wieder. Bei einer grob zweigipfligen Verteilung war eine Häufung der Erkrankungsfälle im Kleinkind- und Vorschulalter sowie im Zeitraum zwischen 10 und 14 Jahren zu verzeichnen. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 6,2 Jahre, das mediane Alter 5,7 Jahre. 72 Patienten waren männlich (62,1%), 44 Patienten weiblich (37,9%), das Geschlechterverhältnis lag somit bei 1,6:1. Bei 12 Patienten (10,1%) war eine Neurofibromatose Typ 1 (NF1) klinisch und/oder genetisch gesichert. Bei einem Patienten war der Neurofibromatose-Status unklar (fehlende anamnestische Angaben). 6 der NF1-Patienten waren weiblich (50%).

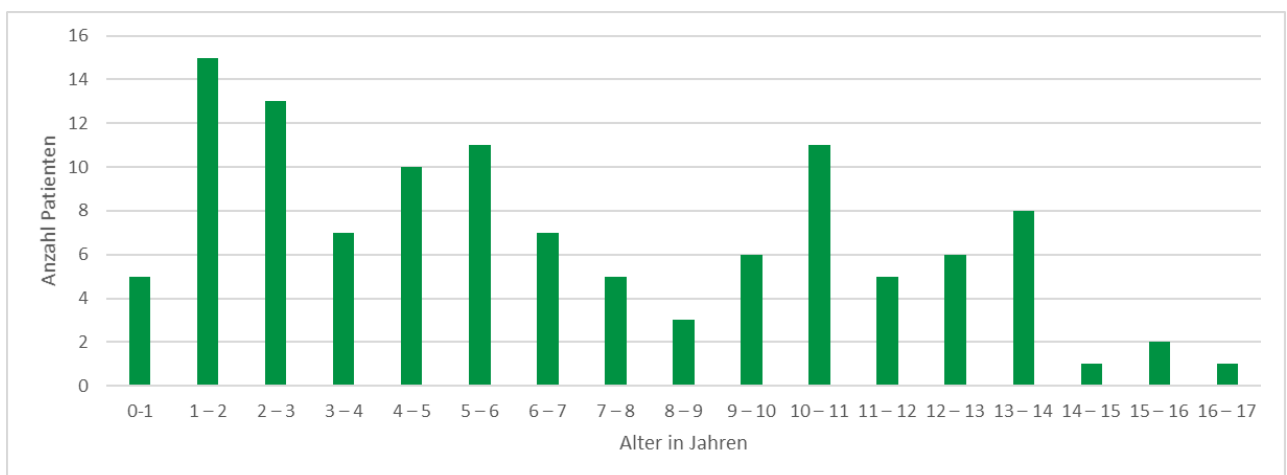


Abb. 1 Altersverteilung der Gesamtkohorte (n=116)

# Ergebnisse

	Gesamtkohorte n = 116	Beobachtung n = 59	Chemotherapie n = 39	Radiotherapie n = 18
<b>Alter:</b>				
Alter < 1 Jahr	5 (4,3%)	1 (1,7%)	3 (7,7%)	1 (5,6%)
1 – 3 Jahre	35 (30,2%)	17 (28,8%)	17 (43,6%)	1 (5,6%)
4 – 8 Jahre	36 (31,0%)	13 (22,0%)	15 (38,5%)	8 (44,4%)
> 8 Jahre	40 (34,5%)	28 (47,5%)	4 (6,8%)	8 (44,4%)
<b>Geschlecht:</b>				
Männlich	72 (62,1%)	37 (62,7%)	23 (59,0%)	12 (66,7%)
Weiblich	44 (37,9%)	22 (37,3%)	16 (41,0%)	6 (33,3%)
<b>NF1-Status:</b>				
NF1	12 (10,3%)	4 (6,8%)	8 (20,5%)	-
Keine NF1	103 (88,8%)	55 (93,2%)	30 (76,9%)	18 (100%)
Unbekannt	1 (0,9%)	-	1 (2,6%)	-
<b>Lokalisation:</b>				
Pons	31 (26,7%)	15 (25,4%)	9 (23,0%)	7 (38,9%)
Medulla oblongata	85 (73,3%)	44 (74,6%)	30 (77,0%)	11 (61,1%)
<b>Primäres Resektionsausmaß:</b>				
Komplette Resektion	13 (11,2%)	12 (20,3%)	-	1 (5,6%)
Subtotale Resektion	13 (11,2%)	11 (18,6%)	-	2 (11,1%)
Partielle Resektion	47 (40,5%)	18 (30,5%)	20 (51,3%)	9 (50,0%)
Offene Biopsie	14 (12,1%)	4 (6,8%)	9 (23,0%)	1 (5,6%)
Stereotaktische Biopsie	13 (11,2%)	3 (5,1%)	6 (15,4%)	4 (22,2%)
Keine Operation**	16 (13,8%)	11 (18,6%)	4 (10,3%)	1 (5,6%)
<b>Histologie:</b>				
Pilozytische Astrozytome I°	65 (56,0%)	29 (49,2%)	23 (59,0%)	13 (72,2%)
Pilomyxoide Astrozytome II°	1 (0,9%)	-	1 (2,5%)	-
Diffuse Astrozytome II°	9 (7,6%)	3 (5,1%)	4 (10,3%)	2 (11,1%)
Glioneuronale Tumoren:	18 (15,5%)	12 (20,3%)	4 (10,3%)	2 (11,1%)
- Gangliogliome I°	16	11	3	2
- DIG/DIA*	2	1	1	-
Andere Histologien:	3 (2,6%)	1 (1,7%)	2 (5,1%)	-
- Astrozytom NOS*	2	1	1	-
- LGG NOS*	1	-	1	-
Keine Histologie**	20 (17,2%)	14 (23,7%)	5 (12,8%)	1 (5,6%)

\* DIG Desmoplastisches infantiles Gangliogliom  
DIA Desmoplastisches infantiles Astrozytom  
NOS Not otherwise specified, nicht näher spezifiziert

\*\* Diskrepanz: 4 Patienten wurden operiert ohne aussagekräftige Histologie

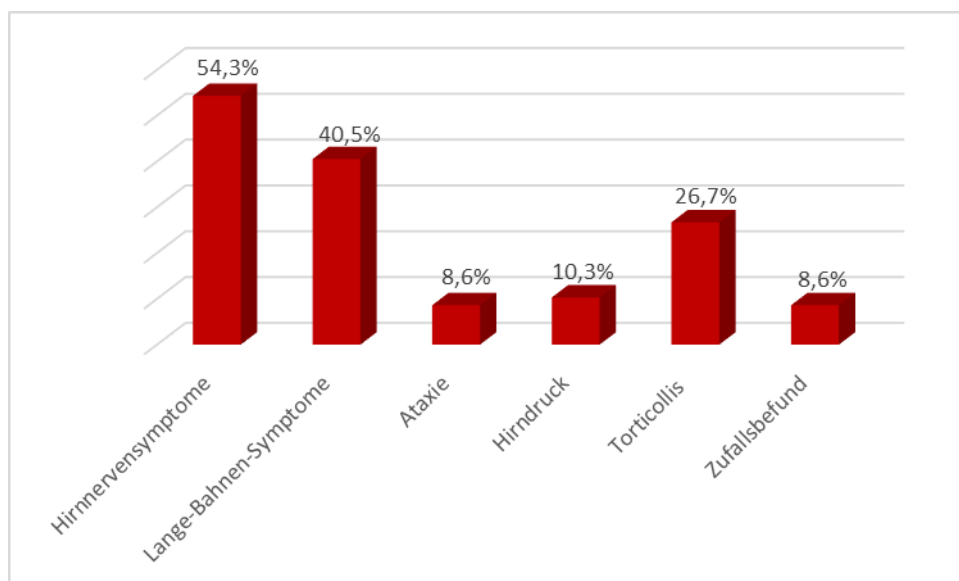
**Tab. 6 Basisdaten der Gesamtkohorte und der Therapiestrategiegruppen**

### 3.1.2. Symptomatik bei Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lagen bei 106 der 116 Patienten (91,4%) unterschiedlich stark ausgeprägte klinische Symptome vor. Bei 10 Patienten (8,6%) war der Tumor ein Zufallsbefund ohne klinische Symptomatik bei MRT-Untersuchungen anderer Indikation wie Schädel-Hirn-Traumata, Abklärung von Tic-Störungen oder Nachsorge nach Synostosenoperationen. Einen Überblick geben Abb. 2 und Tab. 7.

Eine valide Aussage zur Dauer der Symptome vor Diagnosestellung ließ sich aus den zur Verfügung stehenden Daten nicht generieren.

Entsprechend der betroffenen Strukturen ließen sich die klinischen Befunde gruppieren: Symptome durch Hirnnervenausfälle, Störung der langen Bahnen, Ataxie, Hirndruck und sonstige Symptome. Bei 75 von 106 Patienten (70,8%) lagen bei Diagnosestellung mehrere Symptome gleichzeitig vor.



**Abb. 2 Symptomatik bei Diagnosestellung**

<b>Hirnnervensymptome</b> Fazialisparese 17/116 Akzessoriusparese 6/116 Augenbewegungsstörungen 32/116, davon: - Abduzensparese 13/116 - Trochlearisparese 5/116 - Okulomotoriusparese 3/116 Komplexe Augenbewegungsstörung/ Doppelbilder 13/116 Strabismus 5/116 Ptosis 3/116 Schluckstörung 21/116 Bulbäre Sprache 11/116 Singultus 3/116	63/116	54,3%
<b>Symptome der langen Bahnen</b> Hemiparese/Spastik 22/116 Sensibilitätsstörungen 6/116 Gangstörung (aufgrund von Schwäche einer Körperhälfte) 26/116	47/116	40,5%
<b>Ataxie</b> Ataxie Spinozerebelläre Ataxie Standataxie Gangataxie Rumpfataxie	10/116	8,6%
<b>Erhöhter Hirndruck infolge Liquorzirkulationsstörung</b> Nüchternerbrechen + Vigilanzminderung + ggf. Makrozephalus bei radiologisch nachgewiesenem Hydrozephalus	12/116	10,3%
<b>Sonstige Symptome</b> Neu aufgetretener Torticollis Gedeihstörung Atemregulationsstörung Rez. Erbrechen ohne radiologisch nachgewiesenen Hydrozephalus Entwicklungsverzögerung (motorisch, sprachlich oder kombiniert) Zufallsbefund (bei Abklärung SHT, NF-1, Z.n. Synostose, TIC) Kopfschmerzen ohne radiologisch Hydrozephalus (davon 3 als alleiniger Grund für MRT-Abklärung)	31/116 15/116 3/116 27/116 9/116 10/116 20/116	26,7%     8,6%

**Tab. 7 Häufigkeiten der Symptome bei Diagnosestellung**

Am häufigsten waren mit 54,3% Hirnnervensymptome, gefolgt von Symptomen der langen Bahnen mit 40,5%. Unter den sonstigen Symptomen war die Häufigkeit eines Torticollis bei 31/116 Patienten (26,7%) bemerkenswert. Bei 27/116 Patienten (23,3%) wurde bei Diagnosestellung Erbrechen ohne radiologische Zeichen eines Hydrozephalus verzeichnet, wobei sich aus den zur Verfügung stehenden Daten nicht eruieren ließ, ob die Symptomatik allein auf eine Affektion des Brechzentrums der Area postrema zurückzuführen war oder ob lokale Druckphänomene bzw. weitere unbekannte Faktoren die Symptomatik beeinflusste. 15/116 Patienten (12,9%) hatten bei Diagnosestellung eine Gedeihstörung. Ob dies wiederum Folge einer Schluckstörung, rezidivierenden Erbrechens oder einer Kombination aus beidem war, konnte nicht exakt zugeordnet werden. Das Primärsymptom Kopfschmerzen ohne

radiologisch nachgewiesenen Hydrozephalus war bei 20/116 Patienten (17,2%) dokumentiert, wobei nur bei 3 Patienten die Kopfschmerzen als Indikation zur Durchführung einer zerebralen Bildgebung angegeben wurden.

### 3.1.3. Tumorlokalisation und Ausbreitung in andere Kompartimente

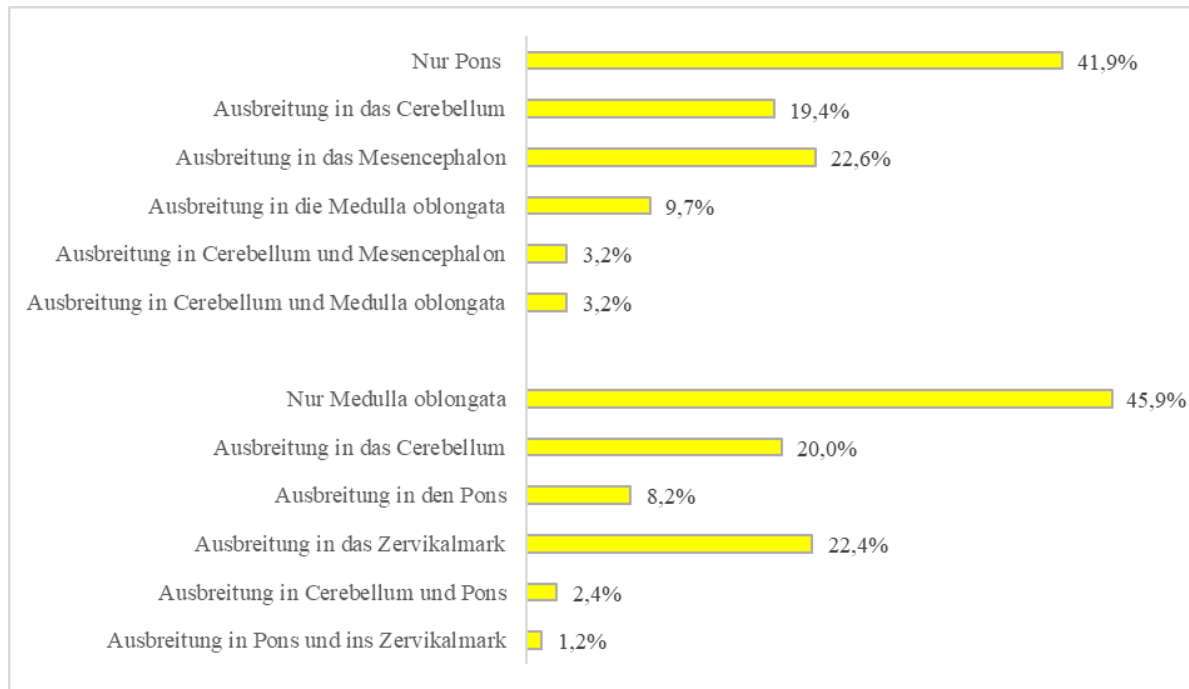
Kernspintomografisch befand sich der Primärtumor bei Diagnosestellung bei 85 von 116 Patienten (73,3%) in der Medulla oblongata, bei 31 Patienten (26,7%) im Pons.

Von den 31 pontinen Tumoren waren 13 ausschließlich dort lokalisiert, bei 18 lag eine Ausbreitung in benachbarte Kompartimente vor (davon 6 mit Ausbreitung nach dorsal ins Kleinhirn, 7 nach kranial ins Mesencephalon, 3 nach kaudal in die Medulla oblongata und bei jeweils einem sowohl ins Kleinhirn und die Medulla oblongata bzw. ins Kleinhirn und ins Mesencephalon, Abb. 3 und Tab. 8). Ein pontiner Tumor zeigte ein diffuses Wachstumsmuster bei NF1.

Von den 85 Tumoren mit Sitz in der Medulla oblongata breiteten sich 46 in benachbarte anatomische Strukturen aus: Bei 17 eine Ausbreitung nach dorsal ins Kleinhirn, bei 7 eine Ausbreitung nach kranial in den Pons, bei 19 eine Ausbreitung nach kaudal ins Zervikalmark. Zwei der 85 Tumoren breiteten sich sowohl ins Kleinhirn und in den Pons aus und 1 sowohl in den Pons und das Zervikalmark. Bei 39 Patienten war keine Tumorausbreitung in benachbarte Strukturen festzustellen.

<b>Tumorausbreitung</b>	<b>Gesamtkohorte n=116</b>	<b>Pons n=31</b>	<b>Med. oblongata n=85</b>
Dorsal	23 (19,8%)	6 (19,4%)	17 (20,0%)
Kaudal	22 (19,0%)	3 (9,7%)	19 (22,4%)
Kranial	14 (12,1%)	7 (22,6%)	7 (8,2%)
Dorsal + Kaudal	1 (0,9%)	1 (3,2%)	-
Dorsal + Kranial	3 (2,6%)	1 (3,2%)	2 (2,4%)
Kranial + Kaudal	1 (0,9%)	-	1 (1,2%)
Keine	52 (44,8%)	13 (41,9%)	39 (45,4%)

**Tab. 8 Tumorausbreitung in benachbarte Kompartimente**



**Abb. 3 Tumorausbreitung für die Lokalisationen Pons (n=31) und Medulla oblongata (n=85)**

### 3.1.4. Disseminierung

Bei 7 von 116 Patienten (6,0%) wurde im Beobachtungszeitraum radiologisch eine Disseminierung des Primärtumors diagnostiziert, davon bei 4 bei Diagnosestellung und bei 3 sekundär. Einen Überblick über Lokalisation und Verlauf gibt Tab. 9. Bei 2 Patienten mit einem Gangliogliom I° war die Disseminierung im Verlauf nicht mehr nachweisbar, bei einem während der primären Chemotherapie, beim anderen unter Beobachtung. Zwei Patienten mit pilozytischem beziehungsweise diffusum Astrozytom verstarben, beide nach radiologischer Progression sowohl des Primärtumors als auch der Metastasen.

Alter/ Geschlecht	Histologie	Tumorsitz	Metastasierung	Lokalisation Metastasen	Verlauf
M, 6 J.	GG I°	Medulla oblongata	Primär	Singulärer Herd Cerebellum	Unter Chemotherapie im Verlauf nicht mehr nachweisbar
W, 5 J.	PA I°	Medulla oblongata	Primär	Mehrere Herde Cerebellum + Mesencephalon	SD nach Chemotherapie
M, 1 J.	PA I°	Medulla oblongata	Primär	Spinaler Herd LWK 2	Nach komplexer Therapie SD (Metastase + Primär-TU)
M, 11 J.	GG I°	Pons	Primär	V.a. spinale Meningeose	Ohne Therapie im Verlauf nicht mehr nachweisbar
M, 1 J.	Astroz. II°	Pons	Sekundär	Spinale Meningeose	Verstorben
W, 1 J.	PA I°	Medulla oblongata	Sekundär	Spinale Meningeose	Verstorben
W, 10 J.	PA I°	Pons	Sekundär	Spinale Meningeose	SD ohne Therapie

**Tab. 9 Primäre und sekundäre Disseminierung**

### 3.1.5. Primäre Resektion

100 der 116 Patienten (86,2%) wurden im Beobachtungszeitraum zumindest einmal operiert. Bei 73 Patienten erfolgte dies als Tumor(teil-)resektion und bei 27 Patienten als Biopsie. 16 Patienten (13,8%) wurden nicht operiert (Tab. 6, S. 19). Bei 21 der 100 operierten Patienten (21,0 %) traten postoperativ neurologische Komplikationen auf, davon bei 5 Patienten eine tracheostomapflichtige Atemregulationsstörung, bei 10 Patienten eine Tetraparese (6 inkomplett) und bei 3 Patienten ein Fossa-posterior Syndrom (Tab. 10).

Geschlecht/Alter	Resektionsausmaß	Symptomatik postoperativ
M, 3 J.	CR	Inkomplette Parese rechts (Arm und Bein)
W, 10 J.	CR	Locked-in Syndrom
M, 13 J.	CR	Schlaffe Hemiparese links
M, 1 J.	CR	Zentrale Atemregulationsstörung (Tracheostoma), Schluckstörung (PEG), Krampfanfälle
M, 10 J.	CR	Inkompletter Querschnitt Höhe TH3, Atemregulationsstörung (Tracheostoma)
M, 13 J.	Subtotal	Fazialisparese links
W, 9 J.	Subtotal	Hirnnervenparese III und IV, Ataxie
M, 3 J.	Subtotal	Fazialisparese und Abduzensparese rechts
W, 7 J.	Subtotal	Fossa-posterior Syndrom
M, 5 J.	Subtotal	Schluck- und Atemregulationsstörung, PEG, Tracheostoma
M, 8 J.	Subtotal	Hirnnervenparese, spastische Tetraparese
M, 2 J.	PR	Fossa-posterior Syndrom
W, 11 J.	PR	Armbetonte inkomplette Hemiparese links
W, 2 J.	PR	Fazialisparese links und inkomplette Hemiparese rechts
M, 1 J.	PR	Strabismus, inkomplette Hemiparese linker Arm
W, 0 J.	PR	Inkomplette Hemiparese links
W, 1 J.	PR	Schwere spastische Paraparese (Rollstuhl)
W, 7 J.	PR	Atemregulationsstörung (Tracheostoma), Fazialisparese links, Taubheit links
M, 6 J.	PR	Ateminsuffizienz (Tracheostoma), Schluckstörung (PEG), inkomplette Tetraparese
W, 13 J.	PR	Trochlearisparese
M, 6 J.	Offene Biopsie	Fazialisparese und Abduzensparese rechts

**Tab. 10 Neurologische Defizite postoperativ nach primärer Resektion**



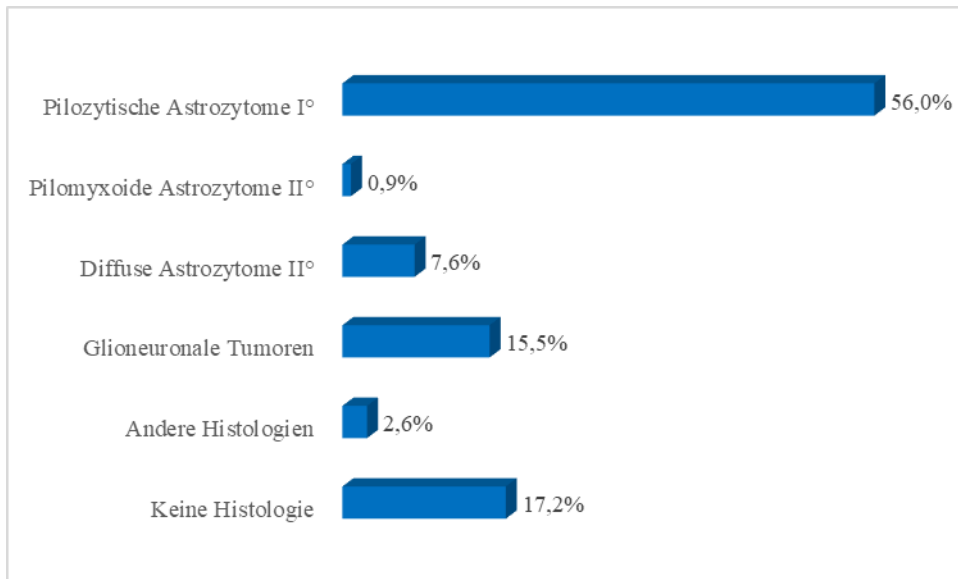
### 3.1.6. Histologische Diagnose und Malignisierung

Bei 96 der 116 Patienten (82,8%) wurde die Diagnose eines niedrig-gradigen Glioms histologisch gesichert; bei 20 Patienten (17,2%) wurde die Diagnose radiologisch durch die typische Morphologie der Läsionen in der Magnetresonanztomographie gestellt (vgl. Tab. 11). Von diesen 20 Patienten war bei 4 Patienten eine Biopsie erfolgt, bei zwei war bei zu geringer Gewebemenge keine Diagnosestellung möglich, bei zwei wurde das Biopsat nicht aus dem Tumor entnommen. 7 der 20 Patienten ohne histologische Diagnosesicherung hatten eine NF1. Somit wurde bei 7/12 (58,3%) der NF1-Patienten die Diagnose radiologisch gestellt.

LGG
<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1-Wichtung: iso- oder hypointens</li> <li>• T2-Wichtung: hyperintens</li> <li>• Eher scharfe Tumorgrenzen</li> <li>• Homogenes Kontrastmittel-Enhancement</li> <li>• Oft fehlende Diffusionsrestriktion</li> <li>• Häufig dorsal-exophytisches Wachstumsmuster</li> <li>• Klinik: meist wenig Symptome über Monate bis Jahre, schleichender Beginn</li> </ul>
DIPG
<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1-Wichtung: hypointens</li> <li>• T2-Wichtung: hyperintens</li> <li>• Eher unscharfe Tumorgrenzen</li> <li>• Variables Kontrastmittel-Enhancement</li> <li>• Diffuse Auftreibung der Pons</li> <li>• Typischerweise keine zystischen oder exophytischen Tumoranteile</li> <li>• Tumor erstreckt sich über mehr als 50-66% des Ponsdurchmessers</li> <li>• Klinik: kurze Symptombdauer bei Diagnosestellung (&lt; 3 Monate)</li> </ul>

**Tab. 11 Radiologische Kriterien für LGG und Abgrenzung zu diffus intrinsischen Ponsgliomen**

Die Mehrheit der Patienten hatte ein pilozytisches Astrozytom I° (65 von 100 Patienten mit histologischer Diagnose, 65,0%). Bei zwei Patienten wurde die Diagnose eines pilozytischen Astrozytoms nachträglich durch den Nachweis einer KIAA-BRAF-Fusion im initialen Tumormaterial zugeordnet (bei einem Patienten drei Monate, bei einem Patienten drei Jahre nach Diagnosestellung). Die weitere Verteilung der Histologien geben Tab. 6, S. 19 und Abb. 4 wieder.



**Abb. 4 Histologie Gesamtkohorte (n=116)**

Bei 4 Patienten (3,4%) wurde im Beobachtungszeitraum eine Malignisierung histologisch gesichert. Bei einem Patienten mit einem pilozytischen Astrozytom wurden bei einer erneuten Biopsie eindeutige Merkmale einer Anaplasie gesehen ohne die Diagnose weiter eingrenzen zu können. Bei einem Patienten mit einem fokalen diffusen Astrozytom II° ohne IDH 1/2- oder p53-Mutation entwickelte sich im Verlauf ein anaplastisches Astrozytom III°. Bei zwei Patienten ergab sich im Krankheitsverlauf die Diagnose eines anaplastischen Ganglioglioms III°, einer davon mit der initialen Diagnose eines Ganglioglioms I°, der andere mit der Diagnose eines pilozytischen Astrozytoms. Zusätzlich sprach das Ergebnis des FET-PET bei einem Patienten mit progredientem, diffusem Astrozytom des Pons für die Entwicklung eines höhergradigen Tumors.

### **3.1.7. Histologische Diagnose in Bezug zur Primärlokalisation**

Die Verteilung der unterschiedlichen Histologien auf die Tumorlokalisation gibt Tab. 12 wieder. Im Vergleich fand sich ein etwas höherer Anteil an Gangliogliomen bei den Tumoren der Medulla oblongata und ein geringerer Anteil an diffusen Astrozytomen, insgesamt zeigt sich jedoch kein relevanter Unterschied im Verteilungsmuster.

Histologie	Pons n=31	Medulla oblongata n=85
Pilozytisches Astrozytom I°	16 (51,6%)	49 (57,6%)
Pilomyxoides Astrozytom I°	-	1 (1,2%)
Diffuses Astrozytom II°	4 (12,9%)	5 (5,9%)
Glioneuronale Tumoren	3 (9,7%)	15 (17,6%)
Andere Histologien	2 (6,5%)	1 (1,2%)
Keine Histologie	6 (19,4%)	14 (16,5%)

Tab. 12 Verteilung der Histologien auf die Tumorlokalisation

### 3.2. Aufteilung in Therapiestrategiegruppen

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,8 Jahren (0,7 bis 14,2 Jahre) verblieben bislang 59/116 Patienten in der Beobachtungsgruppe. 57/116 Patienten erhielten zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Verlauf eine nicht-chirurgische Therapie, davon 39 primär Chemotherapie und 18 primär Radiotherapie (Abb. 5).

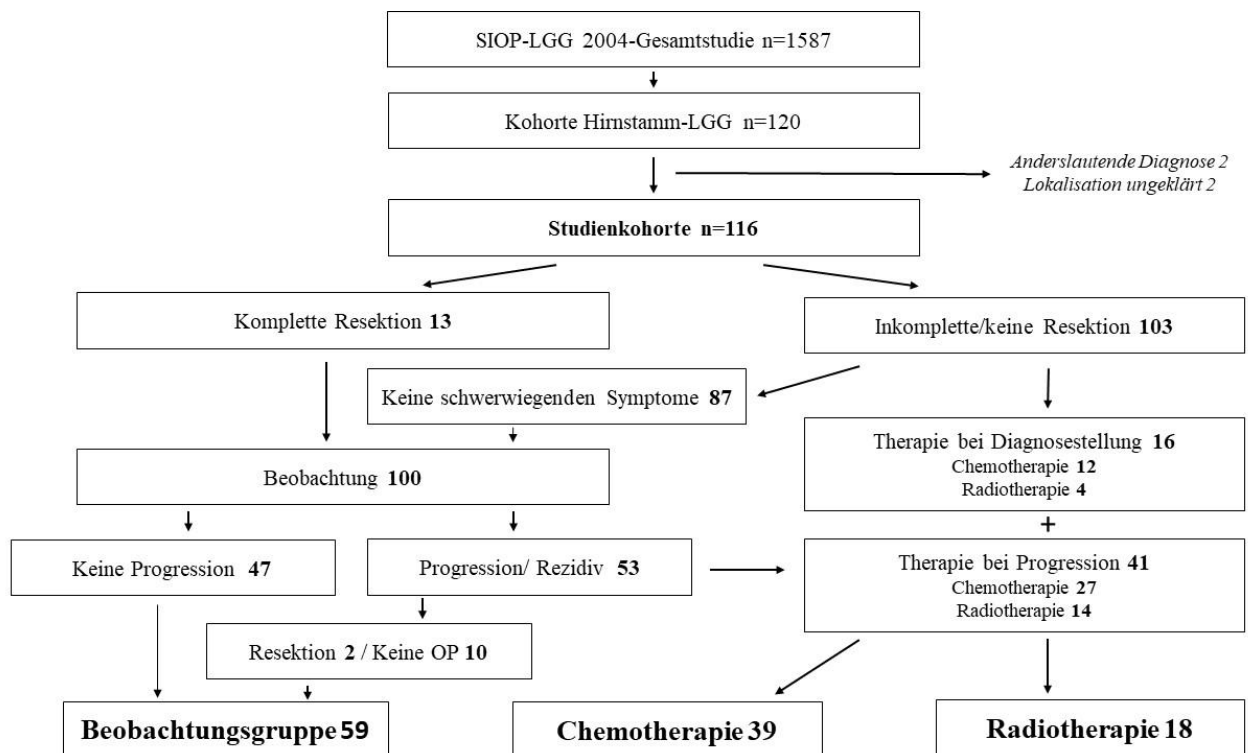


Abb. 5 Aufteilung in Therapiestrategiegruppen (CONSORT Diagramm)

### **3.2.1. Epidemiologische Daten im Vergleich der Therapiestrategiengruppen**

Bezüglich Altersverteilung und Geschlechterverhältnis zeigen sich keine relevanten Unterschiede innerhalb der Therapiestrategiengruppen (Tab. 6, S. 19). Alle NF1-Patienten, die eine nicht-chirurgische Therapie benötigten, erhielten eine Chemotherapie.

### **3.2.2. Tumorlokalisation im Vergleich der Therapiestrategiengruppen**

In der Radiotherapiegruppe lag der Anteil an PNSTumoren mit 38,9% etwas höher als in der Gesamtkohorte (Tab. 6, S. 19). Im Vergleich zwischen Beobachtungsgruppe und nicht-chirurgischer Therapiegruppe (Radio- und Chemotherapie zusammen) war dieser Unterschied aber nicht mehr relevant.

## **3.3. Beobachtungsgruppe**

### **3.3.1. Primäres Resektionsausmaß und Histologie**

Primäres Resektionsausmaß und Tumorhistologie für die Beobachtungsgruppe sind in Tab. 6, S. 19 aufgeführt. Verglichen mit der Chemo- und Radiotherapiegruppe zeigte sich ein höherer Anteil an Patienten mit kompletter Resektion (12/59) und ohne histologische Diagnosesicherung (11/59). Bei 41/59 Patienten der Beobachtungsgruppe hatte eine relevante Tumolvolumenreduktion stattgefunden (komplette, subtotale oder partielle Resektion). 7 Patienten wurden lediglich biopsiert, wobei bei 2 Patienten bei offener und bei 1 bei stereotaktischer Biopsie kein repräsentatives Material gewonnen worden war. Das Verteilungsspektrum der Histologien zeigte bis auf einen etwas höheren Anteil an Patienten mit glioneuronalen Tumoren (12/59) keine relevanten Unterschiede zur Radio- oder Chemotherapiegruppe.

### **3.3.2. Verlauf im Beobachtungszeitraum nach primärem Resektionsausmaß**

Die mediane Nachbeobachtungszeit für die Patienten der Beobachtungsgruppe betrug 6,1 Jahre (1,0 bis 11,8 Jahre).

Nach kompletter Resektion blieben 9/12 Patienten in kompletter Remission. Bei einem Patienten stabilisierte sich die Erkrankung nach radiologischer Progression ohne weitere Maßnahmen, einer erlitt ein Rezidiv mit nachgewiesener Malignisierung (anaplastisches Astrozytom) und verstarb. Von einem Patienten konnten wir nach kompletter Resektion keine Follow-Up Daten mehr erhalten (Tab. 13).

	Beobachtung n=59	CT n=39	RT n=18
<b>Therapieindikation</b> 1 Radiologische PD 2 Schwere Symptome Kombination 1 + 2 Brachytherapie möglich		12 (30,8%) 19 (48,7%) 8 (20,5%) -	12 (55,5%) 2 (16,7%) 3 (5,6%) 1 (22,2%)
<b>Therapiebeginn (nach Diagnosestellung)</b> Median Varianz		0,67 y 10 d – 5,90 y	1,67 y 28 d – 7,0 y
<b>Therapieansprechen Wo. 24</b> Komplette Remission PR/OR SD PD DOD Keine Bildgebung		- 12 (30,8%) 19 (48,7%) 5 (12,8%) 1 (2,6%) 2 (5,1%)	- 9 (50,0%) 4 (22,2%) 2 (11,1%) - 3 (16,7%)
<b>Progression (PD)</b> Progression dokumentiert Früh (< Woche 24) Unter Therapie (< Woche 84) Nach Therapie Keine Progression	11 (18,7%)    48 (81,3%)	24 (61,5%) 6 (15,4%) 7 (17,9%) 11 (28,2%) 15 (38,5%)	4 (22,2%) 2 (16,7%) 1 (5,6%) 1 (5,6%) 14 (77,7%)
<b>Folgetherapien</b> Keine Folgetherapie Eine Chemotherapie Radiotherapie Folgeresektionen LFU Komplexe Folgetherapie*	   5 (8,5%) 6 (10,2%)	19 (48,7%) 1 (2,6%) 4 (10,3%) 4 (10,3%) 1 (2,6%) 10 (25,6%)	13 (77,7%) 2 (11,1%) - 1 (5,6%) 1 (5,6%) 1 (16,7%)
<b>Aktueller Status</b> Komplette Remission PR/OR SD PD Verstorben LFU	9 (15,3%) - 40 (67,8%) 1 (1,7%) 3 (5,0%) 6 (10,2%)	1 (2,6%) - 30 (76,9%) 1 (2,6%) 6 (15,4%) 1 (2,6%)	5 (22,2%) 1 (5,6%) 10 (55,6%) - 1 (5,6%) 1 (5,6%)

\* mindestens 1 Resektion plus eine nicht-chirurgische Folgetherapie oder mindestens 2 nicht-chirurgische Therapiemaßnahmen nach Ersttherapie

**Tab. 13 Vergleich der Therapiestrategiegruppen**

Nach subtotaler Resektion kam es bei 9/11 Patienten zu keinem Fortschreiten der Erkrankung, bei 2 Patienten stabilisierte sich das Tumorwachstum nach zwischenzeitlichem radiologischem Progress ohne weitere Maßnahmen.

Neun von 18 Patienten blieben nach initial partieller Tumorresektion ohne weitere Maßnahmen und 2/18 nach zweiter partieller Resektion ohne vorherige Progression in stabiler Resterkrankung. Von einem Patienten erhielten wir nach partieller Resektion und zunächst stabiler Resterkrankung keine weiteren Daten mehr. Ein Patient verstarb ein Jahr nach partieller

Resektion ohne radiologisch nachgewiesene Progression an einer (vermutlich tumorbedingten) Atemregulationsstörung. 5/18 Patienten erlitten nach partieller Resektion radiologisch eine Krankheitsprogression, bei einem stabilisierte sich die Tumorgöße spontan, bei einem nach einer weiteren und bei einem nach zwei weiteren partiellen Resektionen. Ein Patient erlitt nach initial offener Biopsie mehrfach radiologische Progressionen, wurde noch zweimal partiell reseziert und verstarb nach elterlicher Ablehnung einer Chemotherapie nach zwischenzeitlich erneuter Progression. Von einem Patienten erhielten wir im Anschluss an eine radiologische Progression 4 Jahre nach partieller Resektion keine weiteren Follow-Up Daten mehr.

Bei allen 7 Patienten, die initial biopsiert wurden, zeigte sich im Beobachtungszeitraum keine Krankheitsprogression.

Sechs von 11 Patienten ohne primäre Resektion/Biopsie blieben ohne weitere Maßnahmen in stabiler Resterkrankung. 3/11 Patienten blieben zunächst ebenfalls ohne Krankheitsprogression, die letzten uns zur Verfügung stehenden Daten waren aber älter als 4 Jahre. Diese Patienten wurden als lost-to-Follow-Up (LFU) gewertet. 2/11 Patienten ohne initiale Operation erlitten eine Krankheitsprogression, bei einem stabilisierte sich die Erkrankung ohne weitere Maßnahmen, bei dem anderen war die Progression erst wenige Wochen vor Ende der Datenerhebung aufgetreten, neuere Informationen lagen uns nicht vor (aktueller Status PD).

### **3.3.3. Ereignisse („Events“) im Beobachtungszeitraum**

Zur Analyse des Progressionsverhaltens wurden die 6 Patienten der Beobachtungsgruppe, von denen keine vollständigen Follow-Up Daten verfügbar waren, ausgeschlossen (bei 1 davon war zwischenzeitlich eine Krankheitsprogression dokumentiert).

Elf von 53 Patienten (20,8%) erlitten im Beobachtungszeitraum ein Ereignis (Event), definiert als Rezidiv, radiologische oder klinische Krankheitsprogression oder Tod (Tab. 14). Bei 8 dieser 11 Patienten war das Ereignis eine radiologisch nachgewiesene Krankheitsprogression, bei 2 ein Rezidiv. 1 Patient verstarb plötzlich ohne zuvor nachgewiesene Zunahme der Tumorgöße. Bei 2 Patienten mit radiologischer Krankheitsprogression stabilisierte sich die Erkrankung nach ein bzw. zwei weiteren Resektionen. Somit war bei 8 Patienten der Beobachtungsgruppe nach Studienkriterien die Indikation für den Beginn einer Chemo- oder Radiotherapie gegeben, wurde aufgrund von individuellen Entscheidungen der Studienzentren oder der Eltern aber abgelehnt. Bei 5 dieser Patienten stabilisierte sich die Erkrankungssituation im Verlauf spontan ohne weitere Maßnahmen. Bei 1 Patient war eine erneute Progression erst

kurz vor Ende der Datenerhebung aufgetreten, weitere Informationen lagen uns nicht vor. Zwei weitere Patienten verstarben, einer mit nachgewiesener Malignisierung (anaplastisches Astrozytom III° bei initial diagnostiziertem Astrozytom II°), der andere nach mehrfachen radiologischen Krankheitsprogressionen und elterlicher Ablehnung einer Chemotherapie.

<b>Anzahl OPs</b>	Keine OP (clinical diagnosis)	11
	Nur initiale Biopsie	7
	Nur initiale Resektion	35
	Zwei Resektionen	4
	> 2 Folgeresektionen	2
<b>Events</b>	<b>Kein Event</b>	<b>42</b>
	<b>Event</b>	<b>11</b>
	PD	8
	Rezidiv	1
	Rezidiv mit Malignisierung	1
	Verstorben ohne nachgewiesene PD	1
	<b>LFU</b>	<b>6</b>
<b>Aktueller Status</b>	Nach dokumentierter PD	1
	Ohne PD	5
	<b>Komplette Remission</b>	<b>9</b>
	nach kompletter Resektion	9
	<b>SD</b>	<b>40</b>
	Ohne initiale Resektion	6
	Nach initialer Biopsie	7
	Nach initialer Resektion (partiell, subtotal)	18
	Nach 2 Resektionen	2
	Nach PD/Rezidiv ohne weitere Resektion	5
	Nach PD und 1 weiteren Resektion	1
	Nach PD und 2 weiteren Resektionen	1
	<b>PD</b>	<b>1</b>
	<b>Verstorben</b>	<b>3</b>
	Nach CR + Rezidiv (Malignisierung)	1
	Nach partieller Resektion ohne PD	1
	Nach 3 partieller Resektionen, 3 x PD + Therapieablehnung durch Eltern	1
	<b>LFU</b>	<b>6</b>
	Nach dokumentierter PD	1
	Ohne PD	5

**Tab. 14 Verlauf Beobachtungsgruppe**

### 3.3.4. Aktueller Status

Den aktuellen Status der Patienten der Beobachtungsgruppe gibt Tab. 14 wieder. 49/53 Patienten mit vollständigen Follow-Up Daten (92,5%) waren zum Zeitpunkt der Auswertung in stabiler Resterkrankung oder kompletter Remission. 3/53 Patienten (5,7%) sind verstorben, 1/53 Patient hatte als aktuellen Status PD. Alle Patienten in kompletter Remission waren vorher komplett reseziert worden. 4/40 Patienten in stabiler Resterkrankung wurden nach Diagnosestellung erneut reseziert (4 partielle Resektionen), davon einer dreimal.

### **3.4. Chemotherapiegruppe**

Alle 39 Patienten der Chemotherapiegruppe erhielten primär protokollgemäß die Standard-Induktionstherapie mit Vincristin und Carboplatin (Kontrollarm) oder die intensivierte Induktionstherapie mit zusätzlich Etoposid (Prüfarm).

Neunzehn von 39 Patienten nahmen an der Randomisierung teil, davon wurden 12 in den Kontrollarm stratifiziert, 7 in den Prüfarm.

Bei 20/39 Patienten erfolgte keine Randomisierung. 8 dieser 20 Patienten hatten eine NF1, bei einem war der NF1-Status unbekannt. Bei 5 Patienten entschieden sich die Eltern gegen eine Randomisierung, bei 4 Patienten die behandelnde Klinik. Bei 2 Patienten lagen uns diesbezüglich keine weiteren Informationen vor. 19/20 der nicht-randomisierten Patienten erhielten die Standard-Induktionstherapie, ein Patient erhielt ohne Randomisierung die intensivierte Induktionstherapie (Elternwunsch).

Insgesamt wurde bei 31/39 Patienten die Standard-Induktionstherapie verabreicht, bei 8/39 Patienten die intensivierte Induktionstherapie.

#### **3.4.1. Primäres Resektionsausmaß und Histologie**

Primäres Resektionsausmaß und Tumorphistologie für die Chemotherapiegruppe gibt Tab. 6, S. 19 wieder. Bei keinem Patienten der Chemotherapiegruppe war primär eine komplette oder subtotale Tumoresektion erfolgt. Der Anteil von Patienten ohne histologische Diagnose lag etwas niedriger und der Anteil partieller Resektionen etwas höher verglichen zur Gesamtkohorte, ansonsten zeigten sich keine auffälligen Unterschiede im Verteilungsmuster des Resektionsausmaßes und der Histologie.

#### **3.4.2. Therapieindikation und Therapiebeginn nach Diagnosestellung**

Therapieindikation war bei 19/39 Patienten (48,7%) eine schwerwiegende neurologische Symptomatik, bei 12/39 Patienten (30,8%) ein radiologisch nachgewiesener Progress der Tumorgröße und bei 8/39 Patienten (20,5%) die Kombination aus beidem. Bei 12/39 Patienten erfolgte der Beginn der Chemotherapie direkt nach Diagnosestellung (definitionsgemäß innerhalb von drei Monaten), bei 27/39 Patienten nach einer unterschiedlich langen Beobachtungszeit. Die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn betrug median 0,67 Jahre mit einer Varianz von 10 Tagen bis 5,90 Jahren. Das mediane Alter bei Therapiebeginn betrug 3,75 Jahre.



### 3.4.3. Therapieansprechen in Woche 24

Bei 12/39 Patienten war zu Therapiewoche 24 ein signifikanter Rückgang des Tumolvolumens zu verzeichnen, bei 19/39 eine Stabilisierung der Tumorgröße. Somit zeigten 31/39 Patienten (79,5%) primär ein Ansprechen auf die Chemotherapie. Bei 6/39 Patienten (15,4%) war der Tumor in Woche 24 progredient, bei 2/39 Patienten (5,1%) war keine Bildgebung erfolgt (Tab. 13, S. 29).

### 3.4.4. Progression im Beobachtungszeitraum

Bei 24/39 Patienten (61,5%) entwickelte sich im Beobachtungszeitraum eine radiologische (23/24) oder klinische (1/24) Krankheitsprogression. Zusätzlich zu den 6 Patienten mit früher Progression zu Woche 24 trat der Progress bei 7 Patienten vor Ende der vorgesehenen Therapiedauer von 84 Wochen und bei 11 Patienten nach Therapieende auf (Tab. 13, S. 29). 15/39 Patienten (38,5%) blieben ohne Progression.

### 3.4.5. Verlauf

Neunzehn von 39 Patienten (48,7%) erhielten ausschließlich die primäre Chemotherapie ohne weitere Folgetherapien oder Resektionen, davon befinden sich aktuell 18 Patienten in stabiler Resterkrankung. Bei 3 dieser 18 Patienten war zwischenzeitlich eine radiologische Progression verzeichnet worden, die sich ohne zusätzliche Therapiemaßnahmen stabilisierte (bei 2 Patienten während der primären Chemotherapie, bei einem Patienten 26 Monate nach Therapieende). 15 Patienten blieben ohne Progression. Ein Patient verstarb bei fulminantem Verlauf mit zunehmenden Hirndruckzeichen und Einklemmungssymptomatik während der Ersttherapie in Woche 17.

Zwanzig von 39 Patienten (51,3%) erhielten nach Beginn der primären Chemotherapie weitere Resektionen und/oder nicht-chirurgische Therapiemaßnahmen wegen einer radiologischen oder klinischen Krankheitsprogression. Diese wurde bei 10 Patienten während der primären Chemotherapie und bei 10 Patienten nach unterschiedlich langen Zeiträumen im Anschluss diagnostiziert.

Vier dieser 20 Patienten wurden im Anschluss an die primäre Chemotherapie ausschließlich operiert. 3 befinden sich in stabiler Resterkrankung, 1 nach einer partiellen Resektion und 2 nach zwei partiellen Resektionen. Ein Patient war partiell reseziert worden, kurz vor Ende der Datenerhebung zeigte sich erneut eine radiologische Progression.

Ein Patient erhielt ausschließlich eine zweite Chemotherapie (protokollgemäße Alternative: Vincristin/Cisplatin und Vincristin/Cyclophosphamid) als Folgemaßnahme, verstarb jedoch

während dieser mit Streckspasmen und Einklemmungssymptomatik. Ein Patient kam nach einer partiellen Resektion und einer zweiten Chemotherapie (Vinblastin) in stabile Resterkrankung.

Vier von 20 Patienten erhielten als Folgetherapie zwei weitere Chemotherapien, wovon sich 3 aktuell in stabiler Resterkrankung befinden. Von diesen 3 Patienten hatte einer die protokollgemäße Alternative und Vinblastin erhalten, einer Vinblastin und die Kombination Etoposid/Cisplatin und einer die protokollgemäße Alternative und TPCV (Thioguanin, Procarbazin, Lomustin und Vincristin). Ein Patient erhielt die protokollgemäße Alternative und die Kombination Etoposid/Cisplatin, dieser verstarb nach bioptisch gesicherter Malignisierung (anaplastisches Astrozytom).

Ein Patient verstarb nach drei weiteren Chemotherapien (protokollgemäße Alternative und die Kombination 6-Mercaptopurin, MTX und Vinblastin sowie Irinotecan und Bevacizumab) und fortschreitender klinischer Krankheitsprogression.

Bei 5/20 Patienten wurde als alleinige Folgetherapie eine Bestrahlung durchgeführt, bei 3 Patienten eine konventionelle Radiotherapie, bei 2 Patienten eine Protonenbestrahlung. Nach konventioneller Bestrahlung verstarb ein Patient, ein Patient befindet sich in stabiler Resterkrankung, von einem Patienten konnten wir nach der Radiotherapie keine Follow-Up Daten mehr erhalten. Nach Protonenbestrahlung befindet sich aktuell ein Patient in stabiler Resterkrankung, einer verstarb.

Ein Patient kam nach einer partiellen Resektion und Protonentherapie in eine stabile Resterkrankung, ein weiterer nach Protonenbestrahlung und in der Folge zwei partiellen Resektionen.

Ein Patient erhielt eine Chemotherapie (protokollgemäße Alternative) und anschließend eine konventionelle Radiotherapie. Nach anschließend erfolgter kompletter Resektion befindet er sich in kompletter Remission.

Ein Patient befindet sich nach konventioneller Bestrahlung, partieller Resektion und einer zweiten Chemotherapie in Form von Vorinostat, Sorafenib, Sirolimus und Actinomycin D in stabiler Resterkrankung.

#### **3.4.6. Folgetherapien**

Zusammengefasst wurden bei 16/24 Patienten (66,7%) mit nachgewiesener Krankheitsprogression nicht-chirurgische Folgetherapien verabreicht. 6 dieser Patienten

erhielten ausschließlich eine nicht-chirurgische Folgetherapie: 2 Patienten Protonenbestrahlung, 3 Patienten konventionelle Radiotherapie (davon einer LFU), 1 Patient Chemotherapie. 10 Patienten erhielten komplexe Folgetherapien im Sinne mindestens einer nicht-chirurgischen Therapie plus Resektion oder mindestens zwei nicht-chirurgischer Therapien.

Neun Patienten erhielten mindestens eine zweite Chemotherapie, davon 1 Patient als alleinige Folgetherapie und 8 Patienten im Rahmen komplexer Folgetherapien. 9 Patienten wurden nach der initialen Chemotherapie bestrahlt, davon 5 als alleinige Folgetherapie und 4 im Rahmen komplexer Folgetherapien. Der Zeitraum zwischen Beginn der initialen Chemotherapie und Beginn der Radiotherapie bei diesen Patienten betrug median 1,5 Jahre mit einer Spanne von 1,0 bis 4,8 Jahren.

Bei 8/24 Patienten mit nachgewiesener Krankheitsprogression wurde keine nicht-chirurgische Folgetherapie verabreicht. 4 dieser Patienten wurden nach dem Progress ausschließlich partiell reseziert, davon 2 Patienten zweimal. Bei 3 Patienten stabilisierte sich die Tumorgroße spontan. Ein Patient mit klinischer Krankheitsprogression verstarb noch während der Ersttherapie.

### 3.4.7. Aktueller Status

Der aktuelle Status und die durchgeführten Therapiemaßnahmen sind in Tab. 15 aufgeführt. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,3 Jahren (0,7 bis 14,1 Jahre) befanden sich zum Ende der Datenerhebung 31/39 Patienten (79,5%) in stabiler Resterkrankung oder kompletter Remission. Bei 10 dieser 31 Patienten war hierfür mindestens eine weitere nicht-chirurgische Therapie erforderlich, davon bei 8 eine komplexe Folgetherapie. 21 der 31 Patienten benötigten keine nicht-chirurgische Folgetherapie und von diesen 21 nur 3 mindestens eine weitere Tumorresektion. 6/39 Patienten (15,4%) verstarben (alle an Krankheitsprogression, davon einer mit nachgewiesener Malignisierung), von einem Patienten (2,6%) konnten wir keine Follow-Up Daten mehr erhalten, bei einem Patienten (2,6%) war zum Ende der Datenerhebung eine radiologische Krankheitsprogression zu verzeichnen.

<b>CR</b>	<b>Komplette Remission</b> Nach PD, 2 weiteren Chemotherapien, konventioneller Radiotherapie und kompletter Resektion	<b>1</b>	2,6%
<b>SD</b>	<b>Stabile Resterkrankung</b> Nach initialer Chemotherapie ohne weitere Maßnahmen Nach abgelaufener PD ohne weitere Maßnahmen	<b>30</b> 15 3	76,9%

	Nach PD und einer partiellen Resektion	1	
	Nach PD und 2 partiellen Resektionen	2	
	Nach PD und 2 weiteren Chemotherapien	3	
	Nach PD und Protonenbestrahlung	1	
	Nach PD und konventioneller Radiotherapie	1	
	Nach PD, partieller Resektion und zweiter Chemotherapie	1	
	Nach PD, partieller Resektion und Protonenbestrahlung	1	
	Nach PD, 2 partiellen Resektionen und Protonenbestrahlung	1	
	Nach PD, konventioneller Radiotherapie, partieller Resektion und zweiter Chemotherapie	1	
<b>PD</b>	<b>Progression</b>	<b>1</b>	2,6%
	Nach PD und partieller Resektion erneut PD		
<b>DOD</b>	<b>Verstorben</b>	<b>6</b>	15,3%
	Während Ersttherapie bei fulminantem Verlauf	1	
	Nach PD und zweiter Chemotherapie	1	
	Nach PD und Protonenbestrahlung	1	
	Nach PD und konventioneller Radiotherapie	1	
	Nach PD, 2 weiteren Chemotherapien und Malignisierung	1	
	Nach PD und 3 weiteren Chemotherapien	1	
<b>LFU</b>	<b>Lost to follow Up</b>	<b>1</b>	2,6%
	Nach PD und konventioneller Radiotherapie keine weiteren Daten		

Tab. 15 Aktueller Status Chemotherapiegruppe und Verlauf mit Folgetherapien

### 3.4.8. Hypersensitivität auf Carboplatin und Toxizität

Die Chemotherapie mit Vincristin/Carboplatin plus ggf. Etoposid wurde grundsätzlich gut vertragen. Als häufigste Nebenwirkung der Chemotherapie war eine Myelosuppression zu verzeichnen. Bei 14/39 Patienten (35,9%) trat im Therapieverlauf eine Hypersensitivitätsreaktion auf Carboplatin auf, sie erhielten die protokollgemäße Alternative.

### 3.5. Radiotherapiegruppe

Elf der 18 Patienten erhielten eine externe fraktionierte Radiotherapie mit Photonen, davon 2 mit abweichenden Gesamtherddosen (einmal 48,4 Gy und einmal 59 Gy). Ein Patient erhielt eine Protonenbestrahlung mit 54 Gy GHD. Bei 6 Patienten war der Tumor für eine Brachytherapie mit J<sup>132</sup>-Jod-Seeds geeignet.

### **3.5.1. Primäres Resektionsausmaß und Histologie**

Primäres Resektionsausmaß und Histologie sind in Tab. 6, S. 19 aufgeführt. Der Anteil an pilozytischen Astrozytomen WHO Grad I lag im Vergleich zur Gesamtgruppe etwas höher.

### **3.5.2. Therapieindikation und Therapiebeginn nach Diagnosestellung**

Therapieindikation war bei 12/18 Patienten (66,7%) eine radiologisch nachgewiesene, bei 2/18 Patienten (11,1%) eine klinische Krankheitsprogression und bei 3/18 Patienten (16,7%) eine Kombination aus beidem (Tab. 13, S. 29). Ein Patient (5,5%) erhielt eine Brachytherapie ohne Angaben zur Therapieindikation. Vier Patienten erhielten eine Radiotherapie sofort nach Diagnosestellung (definitionsgemäß innerhalb von 3 Monaten), davon einer während der initialen Biopsie als Brachytherapie. 14 Patienten erhielten eine Radiotherapie nach unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen. Die Therapie begann median nach 1,67 Jahren mit einer Varianz von 28 Tagen bis 7,0 Jahren und damit etwas später als bei den Patienten der Chemotherapiegruppe. Das mediane Alter bei Therapiebeginn war 8,7 Jahre.

### **3.5.3. Therapieansprechen Woche 24**

Bei 9/18 Patienten zeigte sich in Woche 24 ein relevanter Rückgang der Tumorgröße, bei 4/18 eine Stabilisierung. Somit war bei 13/18 Patienten (72,2%) ein Ansprechen auf die Radiotherapie zu verzeichnen. Bei 2/18 Patienten war die Tumorgröße in Woche 24 progredient, beide Tumoren zeigten sich im Verlauf als höhergradig nach Resektion (anaplastisches Gangliogliom mit BRAF-V600E-Mutation) bzw. im FET-PET. 3/18 Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt keine Bildgebung erhalten (Tab. 13, S. 29).

### **3.5.4. Progression im Beobachtungszeitraum**

Bei 4/18 Patienten (22,2%) entwickelte sich im Beobachtungszeitraum eine radiologische (3) oder klinische (1) Krankheitsprogression, bei 2 Patienten zu Woche 24 (s.o.), bei je einem zu Woche 85 nach Beginn der Radiotherapie auf und 5 Jahre danach (Tab. 13, S. 29).

### **3.5.5. Verlauf**

Bei 14/18 Patienten (77,8%) war nach der initialen Radiotherapie keine weitere Therapiemaßnahme erfolgt. 3 dieser Patienten befinden sich in kompletter Remission, 1 in partieller Remission und 9 in stabiler Resterkrankung. Von einem Patienten konnten wir nach der Radiotherapie keine Follow-Up Daten mehr erhalten.

Bei einem Patienten war 5 Jahre nach der Radiotherapie radiologisch eine Krankheitsprogression zu verzeichnen, nach insgesamt drei weiteren Resektionen befindet sich dieser Patient aktuell in kompletter Remission.

Ein Patient erhielt nach PD zu Woche 85 eine Chemotherapie, nach zwei weiteren Resektionen befindet er sich aktuell ebenfalls in kompletter Remission.

Bei einem Patienten wurde nach klinischer und radiologischer Krankheitsprogression in Woche 24 eine erneute partielle Resektion durchgeführt, histologisch fand sich eine Malignisierung (von Gangliogliom I° zu anaplastischem Gangliogliom III°). Nach einer Behandlung gemäß HGG-Protokoll mit oraler Chemotherapie (Temozolomid) ohne weitere Bestrahlung befindet sich der Patient aktuell in stabiler Resterkrankung.

Ein Patient verstarb nach rasch fortschreitender Erkrankung (PD in Woche 11) und einer Chemotherapie mit Temozolomid in Kombination mit dem EGF-Antikörper Nimotuzumab bei unaufhaltsamem Krankheitsprogress. Bei diesem Patienten war in einer FET-PET Untersuchung der Verdacht auf höhergradige maligne Tumoranteile gestellt worden, eine erneute Biopsie wurde nicht durchgeführt.

### 3.5.6. Folgetherapien

Zusammengefasst wurden bei 3 der 4 Patienten mit Krankheitsprogression nicht-chirurgische Folgetherapien durchgeführt, davon bei 2 Patienten eine Chemotherapie und bei 1 eine komplexe Folgetherapie im Sinne von Chemotherapie und drei Resektionen. Ein Patient kam ohne nicht-chirurgische Therapie nach zwei weiteren partiellen Resektionen und zuletzt kompletter Resektion in komplette Remission.

### 3.5.7. Aktueller Status

Einen Überblick über den aktuellen Status gibt Tab. 16. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,8 Jahren (0,6 bis 15,0 Jahre) befanden sich zum Ende der Datenerhebung 16/18 Patienten (88,9%) in stabiler Resterkrankung oder partieller bzw. kompletter Remission. Bei nur 3 Patienten waren hierfür weitere Therapiemaßnahmen erforderlich. 1 Patient ist verstorben, von 1 konnten wir keine Follow-Up Daten erhalten.

CR	<b>Komplette Remission nach initialer RT</b>	<b>3</b>	16,7%
	Nach Jod-Seed Implantation	2	
	Nach konventioneller RT	1	

	<b>Komplette Remission nach PD und drei Folgeresektionen</b> Nach konventioneller RT	<b>1</b>	5,6%
	<b>Komplette Remission nach PD, Folge-Chemotherapie und 3 Resektionen</b> Nach konventioneller RT	<b>1</b>	5,6%
<b>PR</b>	<b>Partielle Remission nach initialer RT</b> Nach konventioneller RT	<b>1</b>	5,6%
<b>SD</b>	<b>SD nach initialer RT</b>	<b>9</b>	50,0%
	Nach Jod Seed Implantation	3	
	Nach konventioneller RT	5	
	Nach Protonenbestrahlung	1	
	<b>SD nach PD und HGG-Therapie bei Malignisierung</b> Nach konventioneller RT	<b>1</b>	5,6%
<b>DOD</b>	<b>DOD bei PD und fulminantem Verlauf</b> Nach konventioneller RT	<b>1</b>	5,6%
<b>LFU</b>	<b>LFU</b> Nach Jod-Seed Implantation	<b>1</b>	5,6%

Tab. 16 Aktueller Status Radiotherapiegruppe und Verlauf mit Folgetherapien

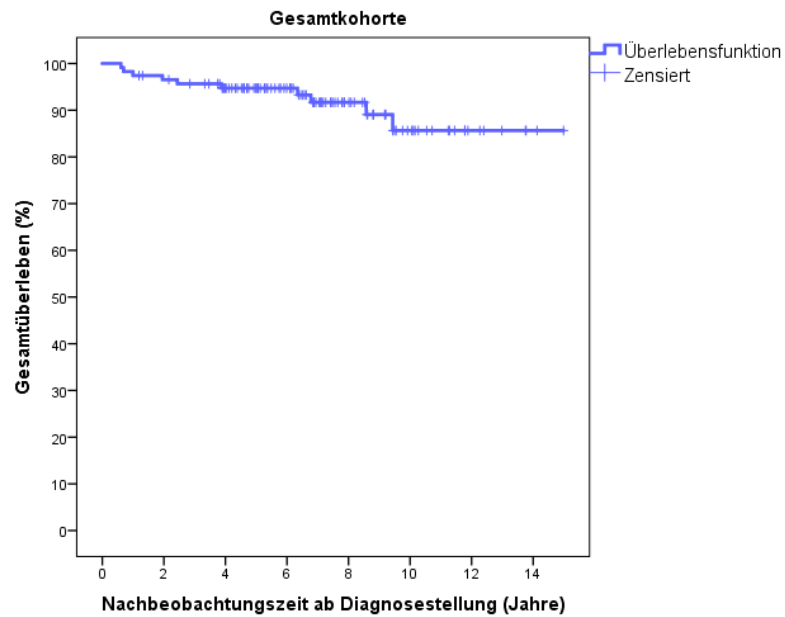
### 3.6. Überlebensdaten

#### 3.6.1. Aktueller Status der Gesamtkohorte

Der aktuelle Krankheitsstatus aller Patienten zum 31.12.2016 ist in Tab. 13, S. 29 zusammengefasst. Unabhängig von der Behandlungsstrategie und evtl. durchgeführter Therapien oder Operationen befanden sich 15 Patienten in kompletter Remission (12,9%), 3 Patienten (2,6%) in partieller Remission, bei 79 Patienten (68,1%) war der Tumor stabil. Bei 2 Patienten (1,7%) war zuletzt radiologisch eine Tumorgrößenprogression nachweisbar, weitere Therapiemaßnahmen waren noch nicht ergriffen worden. 10 Patienten (8,6%) waren verstorben. Von 7 Patienten (6,0%) konnten keine Follow-Up Daten erhoben werden.

#### 3.6.2. Gesamtüberleben (Overall Survival)

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,8 Jahren (0,6 bis 15,0 Jahre) lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben (5-Jahres Overall Survival, OS) der Gesamtkohorte bei  $94,7\% \pm 2,1\%$  und das 10-Jahres-Gesamtüberleben bei  $85,6\% \pm 5,0\%$  (Abb. 6).



**Abb. 6 Gesamtüberleben der Hirnstamm-LGG-Kohorte (n=116)**

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben der Beobachtungsgruppe betrug  $96,6\% \pm 2,4\%$  (Nachbeobachtungszeit 6,1 Jahre), das der Chemotherapiegruppe  $92,2\% \pm 4,3\%$  (Nachbeobachtungszeit 7,3 Jahre) und das der Radiotherapiegruppe  $94,4\% \pm 5,4\%$  (Nachbeobachtungszeit 7,8 Jahre, Abb. 7-9).



## Ergebnisse

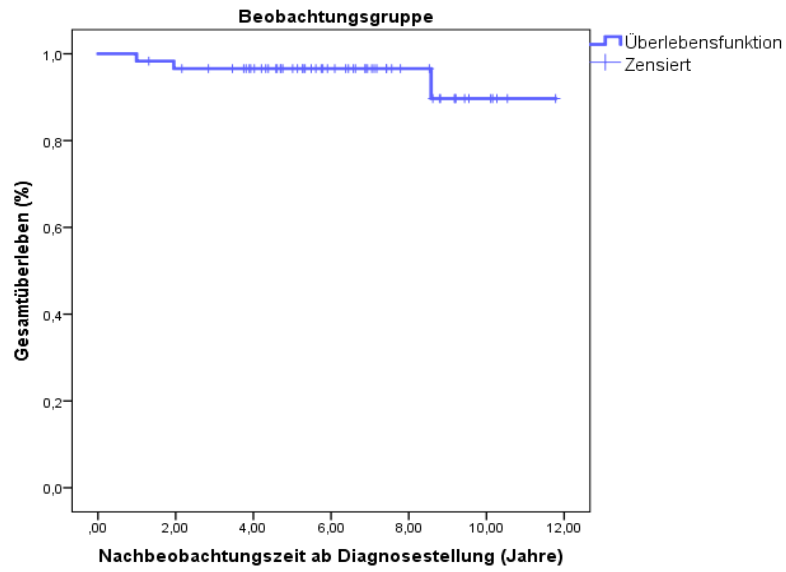


Abb. 7 Gesamtüberleben der Beobachtungsgruppe (n=59)

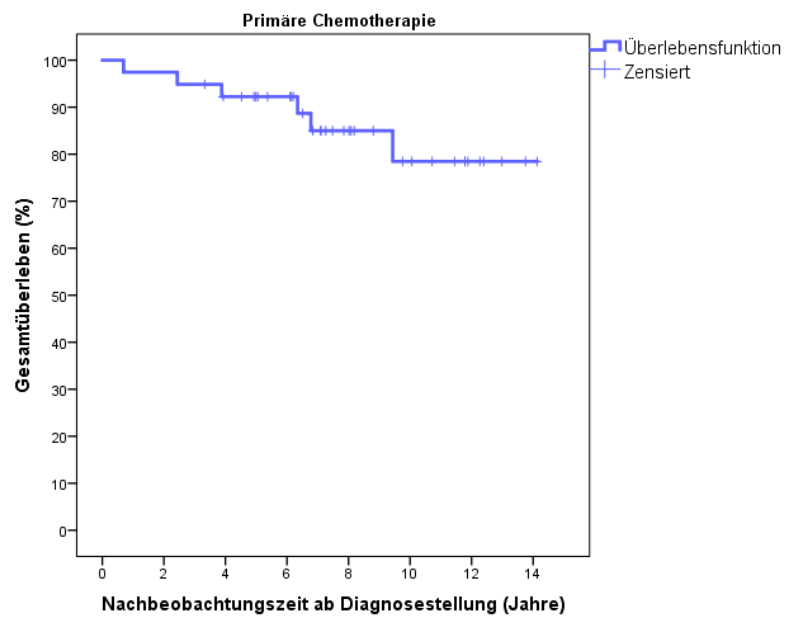


Abb. 8 Gesamtüberleben der Chemotherapiegruppe (n=39)

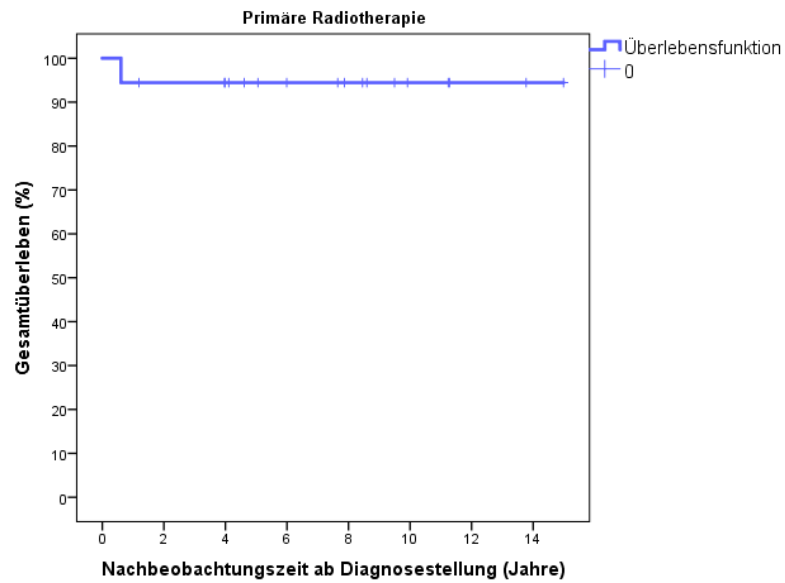


Abb. 9 Gesamtüberleben der Radiotherapiegruppe (n=18)

### 3.6.3. Ereignisfreies Überleben

Das 5-Jahres-Ereignisfreie-Überleben (Event-Free Survival, EFS) der Gesamtkohorte betrug  $40,1\% \pm 4,7\%$  (Abb. 10).

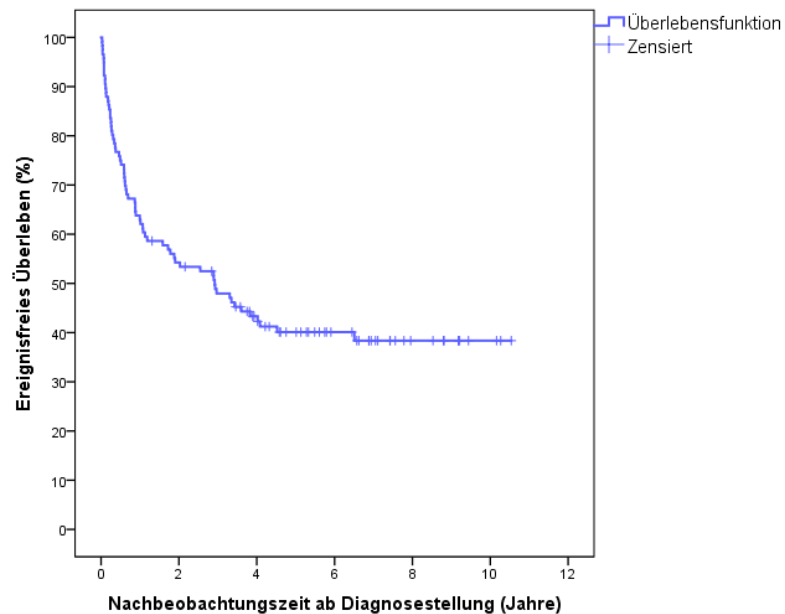


Abb. 10 Ereignisfreies Überleben der Gesamtkohorte (n=116)

Das 5-Jahres-Ereignisfreie-Überleben der Gesamtkohorte wird beeinflusst vom Resektionsausmaß und von der Histologie sowie im Trend auch von der Lokalisation. Das EFS ist günstiger nach kompletter und subtotaler Resektion, bei glioneuronaler Histologie und Tumorlokalisation in der Medulla oblongata (Tab. 17, Abb. 11-13). Statistisch bedeutsam ( $p < 0,01$ ) waren nur die Unterschiede für das Resektionsausmaß und die Tumorphistologie.

Variable	5-Jahres EFS	Log rank Test
<b>Lokalisation</b>		
Pons	24,9% $\pm$ 8,3%	p= 0,113
Medulla oblongata	45,2% $\pm$ 5,5%	
<b>Resektionsausmaß</b>		
Komplette Resektion	76,2% $\pm$ 12,1%	p= 0,000
Subtotale Resektion	67,1% $\pm$ 13,5%	
Partielle Resektion	28,9% $\pm$ 6,9%	
Biopsie	29,2% $\pm$ 9,3%	
<b>Histologie</b>		
Pilozytische Astrozytome Grad I	36,3% $\pm$ 6,3%	p= 0,007
Astrozytome Grad II	14,3% $\pm$ 13,2%	
Glioneuronale Tumoren	61,1% $\pm$ 11,5%	

Tab. 17 5-Jahres-Ereignisfreies Überleben für Lokalisation, Resektionsausmaß und Histologie

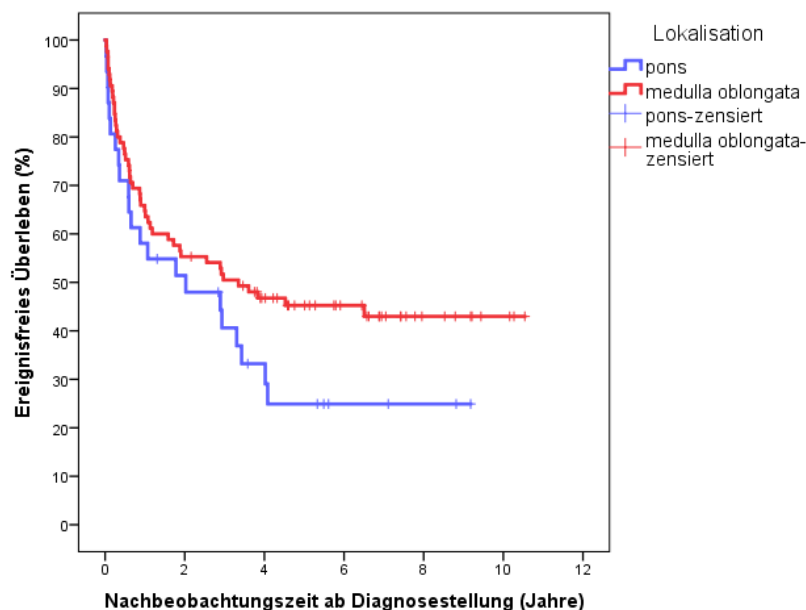
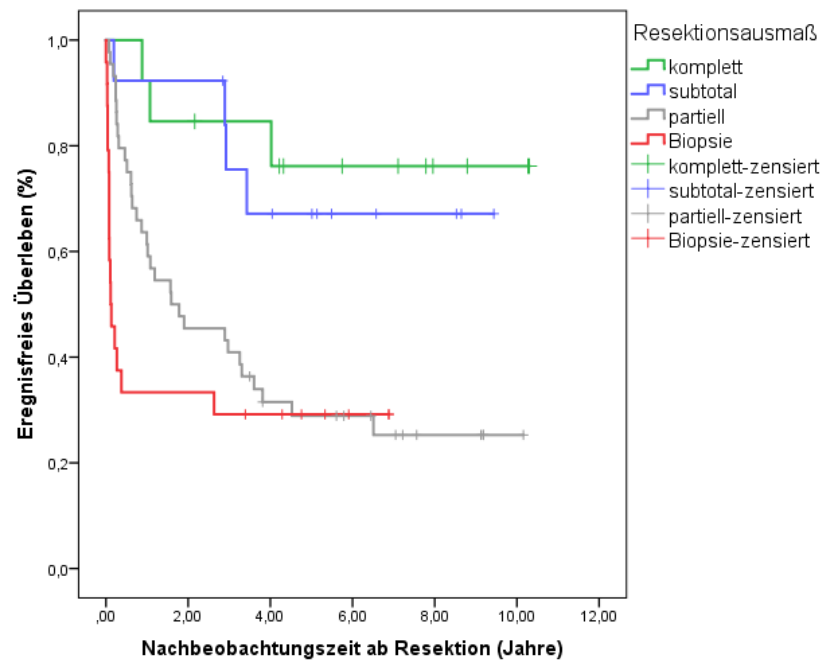


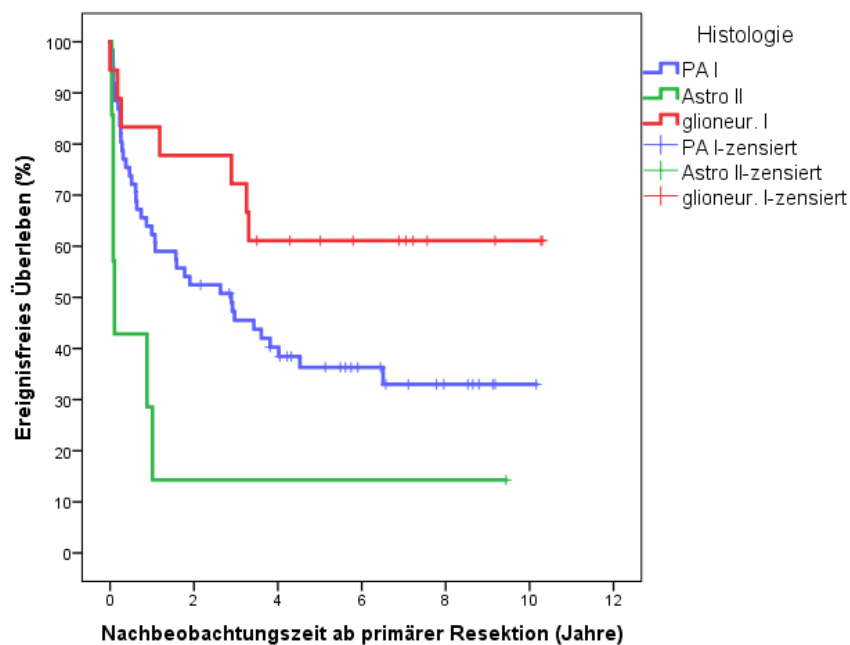
Abb. 11 Ereignisfreies Überleben nach Lokalisation

Dargestellt sind die ereignisfreien Überlebenskurven für die Lokalisation Pons (blau, n=31) vs. Medulla oblongata (rot, n=85)



**Abb. 12 Ereignisfreies Überleben für das Resektionsausmaß**

Dargestellt sind die ereignisfreien Überlebenskurven für komplette Resektion (grün, n=13) vs. subtotale Resektion (blau, n=13) vs. partielle Resektion (grau, n=44) vs. Biopsie (rot, n=24).



**Abb. 13 Ereignisfreies Überleben für Histologie (n=86)**

Dargestellt sind die ereignisfreien Überlebenskurven für pilozytische Astrozytome (blau, n=61) vs. Astrozytome Grad II (grün, n=7) vs. glioneuronale Tumoren (rot, n=18).

### 3.6.4. Progressionsfreies Überleben der Chemo- und Radiotherapiegruppe

Das 5-Jahres-Progressionsfreie-Überleben nach erster Therapie lag bei 42,1% für die Chemotherapiegruppe und bei 83,0% für die Radiotherapiegruppe (Abb. 14 und 15).

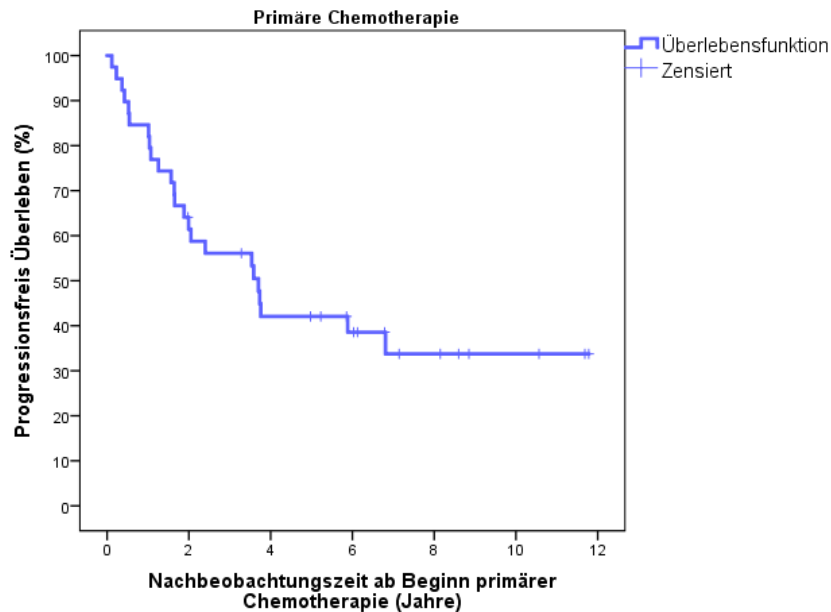


Abb. 14 Progressionsfreies Überleben Chemotherapiegruppe (n=39)

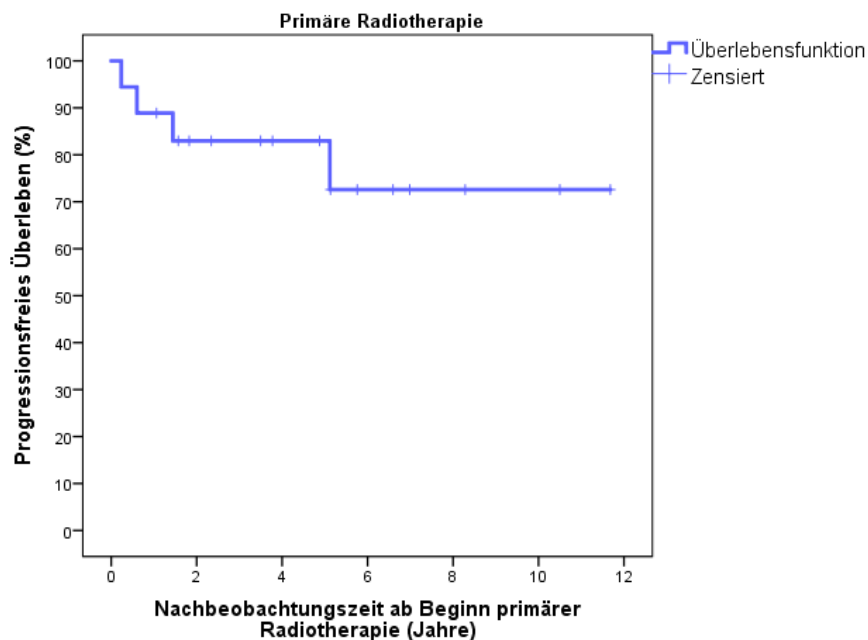


Abb. 15 Progressionsfreies Überleben Radiotherapiegruppe (n=18)

## 4. Diskussion

Trotz der insgesamt guten Prognose aller LGG bezogen auf das Gesamtüberleben ist der Verlauf in Bezug auf Tumorlokalisation, Resektionsausmaß, histologische Diagnose und eventuell notwendiger Therapie heterogen. Ein Teil der Tumoren bleibt über Jahre unbehandelt größenstabil, während sich andere trotz multipler Therapien progredient verhalten. Als mögliche Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf wurden bislang u.a. Patientenalter < 1 Jahr, Disseminierung bei Diagnosestellung und Vorliegen eines diencephalen Syndroms identifiziert<sup>[15, 19, 20]</sup>. Ob die Tumorlokalisation im kaudalen Hirnstamm einen solchen Risikofaktor darstellt, war Gegenstand dieser Analyse.

Die vorgestellte Kohorte von 116 Patienten mit einem niedrig-gradigen Gliom des Hirnstamms zeigt ein 5-Jahres-Gesamtüberleben und in den Therapiegruppen ein 5-Jahres-Progressionsfreies-Überleben, das sich nicht relevant von den Angaben zu anderen Tumorlokalisationen unterscheidet<sup>[15, 16]</sup>. Allerdings belegen die Daten, dass sich LGG des kaudalen Hirnstamms verglichen zu LGG anderer Lokalisationen häufiger progredient verhalten bzw. therapiebedürftig sind<sup>[15]</sup>.

### 4.1. Epidemiologische Daten

Die Alters- und Geschlechterverteilung unserer Kohorte mit einem leichten Überwiegen des männlichen Geschlechts (1,6:1) und einem medianen Alter bei Diagnosestellung von 5,7 Jahren deckt sich weitgehend mit der in anderen Studien, sowohl bei LGG aller Lokalisationen<sup>[15, 16]</sup>, als auch bei Hirnstamm-LG<sup>[21-23]</sup>. Der Anteil an Patienten mit NF1 lag in unserer Kohorte mit 10,1% etwas höher als in vergleichbaren Analysen<sup>[23-25]</sup>, zum Teil wurde der Anteil der NF1-Patienten nicht angegeben<sup>[26, 27]</sup>.

### 4.2. Symptomatik bei Diagnosestellung

Die klinische Symptomatik bei LGG umfasst je nach Tumorlokalisation vielfältige Symptome wie Visusverschlechterung, Hydrozephalus occlusus mit Nüchternerbrechen und Vigilanzminderung, diencephales Syndrom, zerebrale Krampfanfälle, Symptome der langen Bahnen mit Paresen und Sensibilitätsstörungen, Hirnnervenparesen u.v.m. Bei jüngeren Patienten sind die Symptome meist unspezifischer.

Für Hirnstammtumoren gelten Symptome der langen Bahnen, Hirnnervenparesen und zerebelläre Ataxie als charakteristisch. Bei diffus intrinsischen Ponsgliomen (DIPG) liegt diese klassische Symptomtrias in der Regel gleichzeitig vor, die Dauer von Symptombeginn bis Diagnosestellung beträgt fast ausnahmslos < 3 Monate. LGG zeigen typischerweise einen

langsameren Wachstumsverlauf mit schleichendem Beginn der klinischen Symptomatik. Häufig liegen bei Hirnstamm-LGG auch nicht alle drei Symptomgruppen gleichzeitig vor. Diese Unterschiede in der klinischen Präsentation werden zumindest bei Ponsstumoren auch zur differentialdiagnostischen Abgrenzung beider Tumorentitäten verwandt (Tab. 11, S. 25).

Die für DIPG klassische Triade aus Hirnnervensymptomen, Ataxie und Symptomen der langen Bahnen war bei keinem unserer Patienten mit Hirnstamm-LGG in Vollaussprägung zu verzeichnen. Einzeln bzw. in Kombination mit anderen waren diese Symptome jedoch auch bei vielen Patienten unserer Kohorte nachweisbar (Tab. 7, S. 21). Bei eingeschränkter Vergleichbarkeit zu anderen Serien lagen bei unseren Patienten Hirnnervensymptome häufiger vor (54,3% versus 17% bei Klimo et al.<sup>[23]</sup>, 15% bei Farmer et al.<sup>[27]</sup>).

Bei über einem Viertel der Patienten unserer Kohorte (26,7%) war bei Diagnosestellung ein neu aufgetretener bzw. erworbener Torticollis nachweisbar. Das Vorliegen dieses Symptoms für Tumoren der hinteren Schädelgrube ist beschrieben<sup>[28, 29]</sup>, wurde in den meisten Analysen aber bisher nicht als spezifisch für Hirnstamm-LGG registriert. Lediglich in der Kohorte von Sandri et al. wurde ein Torticollis bei 3/17 Patienten beschrieben<sup>[24]</sup>. Die Häufigkeit eines erworbenen Torticollis untermauert das empfohlene Vorgehen, Patienten mit dieser Symptomatik zeitnah einer bildgebenden Diagnostik zuzuführen<sup>[30]</sup>. Die deutlich höhere Inzidenz eines Hydrozephalus occlusus bei „Hirnstammgliomen“ in anderen Arbeiten ist durch die Miterfassung mesencephaler Tumoren erklärt<sup>[23, 24]</sup>, die aufgrund ihrer anatomischen Lage regelhaft zu Aquäduktstenosen führen. Letztlich ist das Spektrum der Symptome in anderen Patientenkohorten vergleichbar bei schwankenden Häufigkeitsangaben<sup>[21, 31]</sup>.

Die Auswertung der Symptomatik bei Diagnosestellung in dieser Arbeit stützt sich auf die dokumentierten Angaben der patientenführenden Klinik. Trotz systematischer Erfassung dieser Daten kann zum Grad der Vollständigkeit keine Angabe gemacht werden.

In Abgrenzung zu DIPG ist bei Hirnstamm-LGG eine relativ lange diagnostische Latenz vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung beschrieben. Dies wurde von verschiedenen Autoren bestätigt<sup>[27, 32]</sup>. Für unsere Patientenkohorte war aufgrund von fehlenden Daten diesbezüglich keine valide Aussage zu generieren.

#### **4.3. Tumorlokalisation**

Nur wenige Daten zur Verteilung der LGG innerhalb des kaudalen Hirnstamms sind veröffentlicht und die Zahlen variieren stark bei relativ niedrigen Fallzahlen und nicht populationsbasierter Datenerhebung. Manche Autoren beschreiben eine Häufung der

Hirnstamm-LGG im Pons<sup>[22, 32]</sup>, andere eine Häufung in der Medulla oblongata<sup>[26, 27]</sup>. Unsere Daten belegen, dass die Mehrzahl der Hirnstamm-LGG in der Medulla oblongata lokalisiert sind und sich in über der Hälfte der Tumoren per continuitatem nach cranial, caudal oder in Richtung Cerebellum ausbreiten; eine Verteilung, die sich auch innerhalb der Therapiestrategiegruppen wiederfindet (Tab. 8, S. 22). Die Einteilung von Hirnstammtumoren als fokal-intrinsisch oder dorsal-exophytisch in früheren Arbeiten spiegelt diese unterschiedlichen Ausbreitungsmuster wieder, ohne dass die Tumoren histologisch eindeutig definiert waren<sup>[7, 33]</sup>.

#### 4.4. Histologie

In unserer Patientenkohorte bestand kein relevanter Unterschied in der Verteilung der Histologien im Hirnstamm im Vergleich zu Angaben für LGG aller Lokalisationen. Wie in allen größeren Kohorten von LGG<sup>[16, 34]</sup>, aber auch in Serien von Hirnstamm-LGG<sup>[24, 26]</sup>, stellen die pilozytischen Astrozytome I° die größte Gruppe. Die Häufigkeit aller anderen Histologien variiert in den bisherigen Publikationen stark<sup>[21-23]</sup>, am ehesten als Folge kleiner Patientenzahlen und einer Zuweisungselektion. Wir fanden einen höheren Anteil glioneuronaler Tumoren und an Tumoren ohne histologische Verifikation.

Gangliogliome waren etwas häufiger in der Medulla oblongata lokalisiert als im Pons, weitere Unterschiede fanden sich nicht.

Bei 17,2% der Patienten (20/116) wurde die Diagnose eines LGG radiomorphologisch gestellt, davon hatten 7 Patienten eine NF1. Bei Hirnstammgliomen im Rahmen einer NF1 kann vom Vorliegen eines pilozytischen Astrozytoms I° ausgegangen werden<sup>[17]</sup>. Bei den 13 nicht-NF1-Patienten sprach die referenzbestätigte Radiomorphologie eindeutig für ein LGG des Hirnstamms. Aus individuellen Gründen wie elterliche Entscheidung oder Anraten der lokalen Neurochirurgie war bei diesen Patienten auf eine risikobehaftete Biopsie verzichtet worden.

Der Nachweis der KIAA-1549-BRAF-Fusion mit unterschiedlichen molekularen Bruchpunkten kann bei pilozytischen Astrozytomen die histopathologische Diagnose stützen<sup>[35, 36]</sup>. Diese Diagnostik war im Verlauf der Studie für einen geringen Teil der Patienten verfügbar. Bei zwei Patienten unserer Kohorte wurde die Zuweisung der Tumordiagnose pilozytisches Astrozytom letztlich erst durch den molekulargenetischen Nachweis einer KIAA-1549-BRAF-Fusion mit zeitlicher Verzögerung von drei Monaten bzw. drei Jahren möglich. Eindeutige molekulare Veränderungen könnten zukünftig die Diagnostik auch an kleinen Biopsaten erleichtern.



#### 4.5. Disseminierung

In unserer Kohorte war bei 6,0% der Patienten eine primäre oder sekundäre Disseminierung nachweisbar. Dieser Anteil lag nicht höher als für andere Kohorten und Lokalisationen beschrieben<sup>[15, 16, 20, 37]</sup>. Vergleichbare Analysen der Metastasierungsrate spezifisch für Hirnstamm-LGG sind nicht verfügbar. Als Risikofaktoren für eine Disseminierung werden Alter < 1 Jahr und möglicherweise die hypothalamisch-chiasmatische Tumorlokalisation angegeben<sup>[20, 37, 38]</sup>. In unserer Kohorte ließ sich keine Häufung ungünstiger Faktoren identifizieren (Tab. 9, S. 23), wenngleich zwei Patienten mit sekundärer spinaler Meningeose am Progress verstarben. Bei zwei Patienten war im Therapieverlauf eine vorbeschriebene Disseminierung nicht mehr nachweisbar.

#### 4.6. Primäres Resektionsausmaß

Die vollständige Tumoresektion gilt nach wie vor als die Therapie der Wahl bei low grade Gliomen aller Lokalisationen<sup>[15, 34, 39]</sup>, solange durch den Eingriff keine nicht-rehabilitierbaren neurologischen Schäden verursacht werden. Durch Verbesserung der Operationstechniken, sorgfältiges intraoperatives Vorgehen und Einbeziehung spezialisierter Zentren konnte die postoperative Morbidität bei Resektionen von Hirnstamm-LGG, bei denen aufgrund der kritischen Lokalisation ohnehin meist keine vollständige Resektion möglich ist, signifikant gesenkt werden<sup>[32, 40, 41]</sup>. Der Anteil an kompletten und subtotalen Resektionen lag bei monozentrischer Datenerhebung und kleineren Fallzahlen bei 17,3% bzw. 32,7% bei Klimo et al.<sup>[23]</sup>, 16% bzw. 24% bei Upadhyaya et al.<sup>[21]</sup> und 35% bzw. 56% bei Teo/Siu et al.<sup>[32]</sup>.

In unserer Patientenkohorte gelang bei immerhin 10,3% der Patienten eine komplette und bei 16,4% eine subtotale Tumoresektion. Nur 3 unserer 12 Patienten erlitten nach kompletter Resektion ein Rezidiv, was die Bedeutung einer möglichst weitgehenden, primären Operation bei LGG unterstreicht. In kleineren Kohorten blieb sogar ein höherer Anteil von Patienten nach kompletter Resektion rezidivfrei<sup>[21, 42]</sup>.

Wie hoch das Risiko der Verletzung kritischer neurologischer Strukturen bei einer primären Tumoresektion ist, belegt die große Zahl schwerer neurologischer Defizite in unserer Kohorte. 21,0% der Patienten erlitten zum Teil lebensbedrohliche postoperative neurologische Komplikationen sowohl nach kompletten und subtotalen wie auch nach partiellen Resektionen (Tab. 10, S. 24). Auch in anderen Arbeiten wird über neurologische Defizite nach Resektion von Hirnstammgliomen berichtet<sup>[41-43]</sup>, oft ist aber der neurologische Status postoperativ nicht erwähnt<sup>[22, 24, 26]</sup>. Die Patienten unserer Kohorte wurden in der Regel in der teilnehmenden

Studienklinik operiert; möglicherweise kann mangelnde Routine der Operateure zum relativ hohen Anteil postoperativer neurologischer Defizite unserer Kohorte beigetragen haben.

Auch nach immerhin partiellen Resektionen im Hirnstamm besteht bei LGG kein Unterschied im EFS gegenüber einer alleinigen Biopsie, wie dies auch für andere Lokalisationen gezeigt werden konnte<sup>[15, 16]</sup>. Dies unterstreicht, dass bei schwierigen lokalen Verhältnissen risikobehaftete Teilresektionen für den Patienten keinen Vorteil bringen.

#### **4.7. Aufteilung in Therapiestrategiegruppen**

Die Therapiestrategie der SIOP-LGG 2004-Studie berücksichtigte die Heterogenität des Wachstums- und Progressionsverhaltens von LGG. Die LGG des Hirnstamms dieser Studienkohorte stellen die erste beschriebene Serie von Hirnstammtumoren dar, die prospektiv einer einheitlichen Behandlungsstrategie unterzogen wurden.

Nur Patienten mit ausgeprägter Klinik oder Krankheitsprogression erhielten eine nicht-chirurgische Therapie, somit sind die Ergebnisse bezüglich Therapieansprechen, Progressionsverhalten und Überleben mit anderen Kohorten ohne standardisiertes Vorgehen kaum vergleichbar <sup>[21-24, 26, 27, 32, 41]</sup>.

##### **4.7.1. Beobachtungsgruppe**

Primäre Beobachtung nach initialer Resektion für Patienten mit Hirnstamm-LGG wurde bereits von anderen Autoren in kleinen, retrospektiven und monozentrischen Analysen beschrieben, ohne dass Kriterien für dieses Vorgehen definiert wurden<sup>[21, 22]</sup>. Unsere Daten stützen die Berechtigung dieses Therapiearmes für Patienten ohne schwere Symptome oder progrediente Erkrankung in einer multizentrischen, prospektiven Studie. Mehr als die Hälfte der Patienten unserer Kohorte (50,9%) konnten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,1 Jahren ohne Chemo- oder Radiotherapie unter Beobachtung verbleiben. Allerdings trat auch unter Beobachtung bei 11 von 53 Patienten mit vollständigen Follow-Up Daten eine Progression auf. Die Unvorhersehbarkeit des weiteren biologischen Verhaltens lässt sich daran ablesen, dass sich die Erkrankung bei 5 von 8 Patienten, die eine indizierte nicht-chirurgische Therapie aufgrund individueller Entscheidungen abgelehnt hatten, spontan ohne weitere Maßnahmen stabilisierte.

Upadhyaya<sup>[21]</sup> et al. berichten über eine Progressionsrate von 32% bei den Patienten ihrer Beobachtungsgruppe (n=25), die jedoch alle eine Chemo- oder Radiotherapie bzw. eine erneute Resektion erhielten. Da in unserer Studie Patienten, die nach Beobachtung und Krankheitsprogression eine Chemo- oder Radiotherapie erhielten, in die jeweilige

Therapiegruppe gerechnet sind, lassen sich bezüglich des weiteren Progressionsverhaltens keine Vergleiche mit anderen Kohorten ziehen.

Die Beobachtungsgruppe unterscheidet sich bezüglich Verteilung der epidemiologischen Daten, Histologie und Tumorlokalisation im Hirnstamm nicht von den Therapiegruppen, allerdings finden sich sowohl mehr Patienten mit vollständiger/subtotaler operativer Tumervolumenreduktion, wie auch ohne operative Intervention oder lediglich Biopsie. Der größte Anteil der Beobachtungsgruppe mit vollständigen Follow-Up Daten (92,5%) befindet sich aktuell in stabiler Resterkrankung oder kompletter Remission, bei 4 Patienten waren hierfür mehrfache Resektionen nötig.

#### **4.7.2. Chemotherapiegruppe**

Die Wirksamkeit einer Chemotherapie bei LGG aller Lokalisationen wurde in mehreren prospektiven, großen Studien belegt<sup>[15, 16, 34]</sup>. Primäres Ziel ist dabei die Verzögerung oder Vermeidung einer Radiotherapie besonders bei jungen Kindern, um neurokognitive oder endokrine Langzeitfolgen zu minimieren. Belastbare Analysen zur Wirksamkeit der Chemotherapie bei LGG des Hirnstamms fehlen aber. Ronghe et al. berichten retrospektiv über 16 Patienten, von denen 5 (31,3%) nach einer Therapie mit Vincristin und Carboplatin nach median 57 Monaten (Spanne 20 bis 136 Monate) Nachbeobachtung eine Krankheitsprogression erlitten. 11 Patienten (68,7%) blieben im Beobachtungszeitraum ohne Progression<sup>[44]</sup>. Fried et al. beschreiben retrospektiv das Outcome nach unterschiedlichen Chemotherapien (Vincristin/Carboplatin, Vinblastin, TPCV, Baby POG) bei 21 Patienten mit Hirnstamm-LGG, das 5-Jahres-OS bzw. -PFS lag bei  $93\pm 4\%$  bzw.  $53\pm 12\%$ <sup>[22]</sup>. In der Kohorte von Upadhyaya et al. erlitten 2/10 Patienten nach Chemotherapie mit Vincristin/Carboplatin, Thioguanin/Lomustin/Procarbazin/Vincristin oder Temozolomid eine Progression<sup>[21]</sup>. Die genannten Arbeiten wurden monozentrisch erhoben und retrospektiv analysiert ohne einheitliche Therapieindikation und Behandlung.

Die Daten der Patienten mit Hirnstamm-LGG zeigen bei primär gutem Therapieansprechen ein 5-Jahres-PFS von 42,1% vergleichbar zu den PFS-Raten von LGG aller Lokalisationen<sup>[15, 34, 45]</sup>.

Nach primär gutem Ansprechen entwickelten 24 von 39 Patienten eine Krankheitsprogression, von denen 18 Patienten (75%) eine oder mehrere Salvagetherapien (Radio- oder Chemotherapie) erhielten. Das im Vergleich zur Radiotherapiegruppe niedrigere primäre Resektionsausmaß und Patientenalter der Chemotherapiegruppe dürfte zu der erhöhten Progressionsrate beigetragen haben<sup>[19]</sup>.

Am Ende der Beobachtungszeit befinden sich 30/39 Patienten in stabiler Resterkrankung und 1/39 in kompletter Remission. Für die 9 Patienten, die im Rahmen der Folgetherapien eine Radiotherapie erhielten, konnte eine Progression um 1,0 bis 4,8 Jahre (median 1,5 Jahre) verzögert werden. Das 5-Jahres-OS der Chemotherapiegruppe liegt bei 92,2%.

#### **4.7.3. Radiotherapiegruppe**

Radiotherapie gilt bei Hirnstamm-LGG im Vergleich zur Chemotherapie als etablierte Behandlungsoption und wird als Therapiestandard für nicht komplett resezierte oder progrediente Tumoren bei Kohorten von 17 bis 52 Patienten beschrieben<sup>[23, 24, 27]</sup>. Widersprüchlich dazu argumentieren Jallo et al., adjuvante Therapiemaßnahmen hätten bei Hirnstamm-LGG keine Vorteile im Langzeitüberleben erzielt und empfehlen alleinig erneute chirurgische Maßnahmen für progrediente Tumoren<sup>[43]</sup>.

In unserer Kohorte erwies sich Radiotherapie als effektive Therapiemaßnahme: 13/18 Patienten (72,2%) sprachen initial gut auf die Radiotherapie an, nur 4/18 (22,2%) entwickelten im Verlauf eine Krankheitsprogression. Das 5-Jahres-PFS liegt bei 83,0%. Nach weiteren chirurgischen oder nicht-chirurgischen Therapiemaßnahmen bei 3 Patienten erreicht das 5-Jahres-OS 94,4%. Aktuell befinden sich 16/18 Patienten der Radiotherapiegruppe (88,9%) in stabiler Resterkrankung oder kompletter Remission. Ein Patient verstarb. In der Positronen-Emissions-Tomographie war bei diesem Patienten bereits initial der Verdacht auf höhergradige Tumorteile gestellt worden. Der Verlauf legt nahe, dass diskrepant zur gewonnenen Histologie (Astrozytom II°) bereits initial ein höhergradiger astrozytärer Tumor vorlag.

Die retrospektiven und monozentrischen Analysen von Fried et al. und Klimó et al. sind aufgrund unterschiedlicher Stellung der Therapieindikation nur bedingt vergleichbar. Fried et al. berichten über ein 5-Jahres-OS von  $83\pm 6\%$  und ein 5-Jahres-PFS von  $66\pm 11\%$  bei 23 Patienten, die entweder adjuvant oder bei Progression konventionelle Radiotherapie mit 54 Gy GHD erhielten<sup>[22]</sup>. Das 5-Jahres-PFS in der Kohorte von Klimó et al. mit 21 Patienten nach Radiotherapie betrug 71,4%<sup>[23]</sup>.

#### **4.8. Gesamtüberleben (OS) und ereignisfreies Überleben (EFS) der Gesamtgruppe**

Das 5-Jahres-Overall-Survival (OS) unserer Kohorte mit Tumoren im kaudalen Hirnstamm ist mit 94,7% gut vergleichbar mit anderen Kohorten von Hirnstamm-LGG. Klimó et al. geben ein 5-Jahres-OS von 98%<sup>[23]</sup> an, Fried et al. von  $89\pm 5\%$ <sup>[22]</sup>; allerdings war mit 36,8% und 42,3% ein erheblicher Anteil mesencephaler Tumoren miterfasst. Bei Upadhyaya et al. lag das 5-Jahres-OS der 25 Patienten sogar bei 100% mit 24% Anteil mesencephaler Tumoren<sup>[21]</sup>. Tectale

Tumoren des Mesencephalons haben in der SIOP-LGG 2004-Kohorte ein OS von 96% (A. Kaufmann, Zürich, persönliche Mitteilung).

In zahlreichen Serien werden Progression nach Radio- oder Chemotherapie sowie nach initialer Diagnosestellung unter Beobachtung in einem gemeinsamen „ereignisfreien oder progressionsfreien Überleben“ zusammengefasst, das für die Hirnstammkohorte der SIOP-LGG 2004-Studie so nicht berechnet werden kann. So berichten Lesniak et al. über ein 5-Jahres-PFS von 45,6%, dabei hatten 12 der 89 Patienten histologisch Tumoren WHO III-IV<sup>o</sup>[46]. Bei anderen Autoren lag das 5-Jahres-PFS mit 57%, 60% und 71% etwas höher<sup>[22, 24, 44]</sup>.

Das 5-Jahres-EFS nach Diagnosestellung/vor nicht-chirurgischer Therapie der Hirnstammkohorte betrug 40,1% und lag damit etwas niedriger als das EFS von 51% für LGG aller Lokalisationen der HIT-LGG 1996-Studie<sup>[15]</sup>. Somit scheinen LGG des Hirnstamms häufiger primär progredient bzw. therapiebedürftig als LGG insgesamt zu sein.

Trotz Progression nach Primärtherapie wird mit mehrfachen Resektionen, aber auch zweiten und weiteren nicht-chirurgischen Folgetherapien ein hohes Überleben erreicht, was die Bedeutung und Wirksamkeit einer stringenten Gesamtstrategie unterstreicht.

#### **4.9. Risikofaktoren für Progression**

In unserer Kohorte waren ein geringes Resektionsausmaß und die astrogliale Tumorhistologie Risikofaktoren für eine Progression nach Erstdiagnose/ Resektion bei univariabler Analyse.

Das 5-Jahres-EFS nach kompletter Resektion (76,9%) und für subtotale Resektion (69,2%) lag deutlich über dem für partielle Resektion (27,3%) und Biopsie (29,2%, Tab. 17, S.43). Die Angaben zur Bedeutung des Resektionsausmaßes in anderen Serien sind uneinheitlich: Ahmed et al. beschreiben das Resektionsausmaß als wichtigen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben (5-Jahres-OS 85% für komplette Resektion vs. 50% für Biopsie)<sup>[26]</sup>, bei Fried et al. und Klimo et al. war der Einfluss auf PFS und auch auf das OS nicht statistisch signifikant<sup>[22, 23]</sup>. Pierre-Kahn et al. und Pollack et al. berichten über anhaltende Remission nach kompletter Resektion von fokalen und/oder dorsal-exophytischen Hirnstammgliomen<sup>[42, 47]</sup>.

Eine Tumoresektion im Bereich des Hirnstamms kann jedoch auch schwerwiegende neurologische Defizite verursachen<sup>[43]</sup>. Unsere Daten belegen den positiven Einfluss einer möglichst radikalen Tumoresektion auf geringes Progressionsverhalten, trotzdem war der Anteil an postoperativen Komplikationen auch in unserer Kohorte nicht unerheblich. So bleibt die Abwägung zwischen den Vorteilen einer möglichst radikalen Resektion bei gleichzeitig

bestmöglicher Schonung der anatomischen Strukturen und der neurologischen Integrität der Patienten eine der Herausforderungen in der Therapie von Hirnstamm-LGG.

Das 5-Jahres-EFS für Gangliogliome lag in unserer Kohorte mit 61,1% höher als für pilozytische Astrozytome I° (36,3%) und diffusen Astrozytome II° (14,3%). Ereignisse wurden bei Patienten mit Gangliogliomen nur in den ersten Jahren beobachtet, während sich bei pilozytischen Astrozytomen kein Plateau herausbildet. Abhängig von Lokalisation und Histologie sind für LGG zuletzt unterschiedliche molekulare Auffälligkeiten im MAP-Kinase-Signalweg beschrieben worden. So scheint die Prognose von Gangliogliomen mit einer BRAF-V600E-Mutation ungünstiger zu sein<sup>[48, 49]</sup>. Für die frühen Progressionen der Hirnstamm-Gangliogliome könnte deshalb spekulativ eine BRAF-V600E-Mutation verantwortlich sein. Analysen von Mutationen des MAP-Kinase-Signalwegs standen für die Patienten unserer Kohorte nicht regelhaft zur Verfügung.

Bei Fisher et al. wird die Überlebensprognose für Patienten mit pilozytischen Astrozytomen I° mit einer signifikant besseren Prognose assoziiert als für fibrilläre Astrozytome (5-Jahres-OS 95% vs. 15%)<sup>[13]</sup>, allerdings zählten zu den „fibrillären Astrozytomen“ auch höhergradige Tumoren des WHO III° und IV°. Die ungünstigen Verläufe der diffusen Astrozytome II° unserer Kohorte korrelieren bei 2 von 3 Patienten ebenfalls mit höhergradiger Histologie. In anderen Analysen waren Histologie und Malignitätsgrad nach WHO-Graduierung kein relevanter prognostischer Faktor<sup>[22, 23]</sup>.

#### **4.10. Schlussfolgerung**

Zusammenfassend belegen unsere Daten, dass die Patientengruppe mit LGG im kaudalen Hirnstamm sich bezüglich ihrer epidemiologischen Merkmale nicht von denen anderer Tumorlokalisationen unterscheidet. Die Bedeutung des Symptoms Torticollis für Hirnstamm-LGG wurde bisher in dieser Ausprägung noch nicht beschrieben. Unabhängig von der Tumorlokalisation innerhalb des Hirnstamms ist das Ausmaß vollständiger Resektionen gering. Auch bei geringer Tumolvolumenreduktion ist das Risiko für postoperative neurologische Komplikationen hoch.

Wenngleich etwa die Hälfte der Patienten mit einem Hirnstamm LGG langfristig nach Diagnose/primärer Resektion beobachtet werden können, haben Tumoren dieser Lokalisation ein höheres Risiko für Progressionen. Dies gilt besonders für Patienten mit einem geringen Resektionsausmaß und astrozytären Tumoren.

Dennoch ist mit einer konsequenten Abfolge von Resektionen, Chemotherapien und Radiotherapie das 5-Jahres Overall Survival vergleichbar zu dem anderer Lokalisationen. Auch LGG des kaudalen Hirnstamms sollten daher in multimodale Therapiestrategien, wie das SIOP-LGG 2004-Studienprotokoll, eingebunden werden.

Zukünftig wird der Nachweis spezifischer molekulargenetischer Veränderungen, vor allem im MAP-Kinase-Signalweg, zu einem besseren Verständnis des biologischen Verhaltens von LGG beitragen. Es ist gegenwärtig offen, ob daraus resultierende gerichtete, individualisierte Therapieoptionen zu gleichem Ansprechen und/oder einer Reduktion der Nebenwirkungen von Chemo- und Radiotherapie führen werden.

## 5. Abstract

**Fragestellung:** Mit den LGG-Studien für Kinder und Jugendliche mit Gliomen niedrigen Malignitätsgrades wird flächendeckend eine standardisierte Behandlung angeboten, die operative Intervention, Beobachtung und nicht-chirurgische Therapieansätze (Radio- und Chemotherapie) beinhaltet. Untersucht wird in dieser Dissertation die Wirksamkeit der Strategie für Patienten der SIOP-LGG 2004-Studie mit Tumorsitz im kaudalen Hirnstamm. Schwerpunkt der Analyse ist die Frage, inwieweit diese Lokalisation das ereignisfreie Überleben (Event-free Survival, EFS), das progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival, PFS) und das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) beeinflusst.

**Patienten:** Vom 01.04.2004 bis 31.03.2012 lag bei 116 von 1587 Patienten der SIOP-LGG 2004-Studie ein niedrig-gradiges Gliom des kaudalen Hirnstamms vor (medianes Alter 5,7 Jahre; 4,3% <1 Jahr; 62,1% männlich; 10,3% NF1); Lokalisation: 73,3% Medulla oblongata, 26,7% Pons, in 55,1% Infiltration von Nachbarstrukturen; 11,2% komplette Resektion, 17,2% radiologische Diagnose (7/20 NF1); Histologie: 56,0% pilozytische Astrozytome WHO Grad I, 7,8% Astrozytome II, 15,5% glioneuronale Tumoren WHO Grad I (3,4% andere). Bei Diagnosestellung waren 4 Tumoren disseminiert.

**Ergebnisse:** Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,8 Jahren (0,7 bis 14,2 Jahre) betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS) der Gesamtkohorte 94,7% und das 5-Jahres-Ereignisfreie Überleben (EFS) 40,1%. Über die Hälfte der Patienten (59/116) konnten bislang ausschließlich beobachtet werden, davon 42 nach einer und 6 nach mehrfachen Resektionen (12 komplette Resektion, 11 keine OP). 56 Patienten (48,3%) erhielten eine nicht-chirurgische Therapie (39 Chemotherapie mit Vincristin/Carboplatin, 8/39 plus Etoposid; 17 Radiotherapie, davon 6 Brachytherapie, 10 Photonen, 1 Protonen). Das 5-Jahres Progressionsfreie-Überleben der Chemotherapiegruppe betrug 42,1%, das der Radiotherapiegruppe 83,0%. Das 5-Jahres-OS beider Therapiegruppen war hoch (Chemotherapiegruppe 92,2%, Radiotherapiegruppe 94,4%). Bei univariabler Analyse waren geringes Resektionsausmaß und astrogliale Tumorphistologie Risikofaktoren für eine Progression nach Erstdiagnose/ Resektion.

**Schlussfolgerung:** Die Behandlungsstrategie für niedrig-gradige Gliome der SIOP-LGG 2004-Studie ist auch für Kinder und Jugendliche mit einem kaudalen Hirnstammtumor adäquat. Bei niedrigerem Resektionsausmaß benötigt ein höherer Anteil der Patienten eine nicht-chirurgische Therapie. Therapieresponse und Gesamtüberleben sind trotz häufiger Progressionen vergleichbar zu LGG aller anderen Lokalisationen.



## 6. Literaturverzeichnis

1. CRUK. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/childrens-cancers/incidence>.
2. AK, G. *Gliome niedrigen Malignitätsgrades im Kindes- und Jugendalter*. 2013; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-024l\\_S1\\_Gliome\\_niedrigen\\_Malignit%C3%A4tsgrades\\_Kindesalter\\_Jugendalter\\_2013-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-024l_S1_Gliome_niedrigen_Malignit%C3%A4tsgrades_Kindesalter_Jugendalter_2013-06.pdf).
3. Niemeyer C, E.A., ed. *Pädiatrische Onkologie und Hämatologie*. 2 ed. 2017, Springer Verlag.
4. Ostrom, Q.T., et al., *Epidemiology of gliomas*. Cancer Treat Res, 2015. **163**: p. 1-14.
5. Matson, D.D. and J.F. Crigler, Jr., *Management of craniopharyngioma in childhood*. J Neurosurg, 1969. **30**(4): p. 377-90.
6. Choux M, D.R.C., Hockley A ed. *Pediatric neurosurgery*. ed. L.G. Choux M, Do L. 2000, Churchill Livingstone, New York. pp 471-491.
7. Epstein, F. and E.L. McCleary, *Intrinsic brain-stem tumors of childhood: surgical indications*. J Neurosurg, 1986. **64**(1): p. 11-5.
8. Albright, A.L., *Diffuse brainstem tumors: when is a biopsy necessary?* Pediatr Neurosurg, 1996. **24**(5): p. 252-5.
9. Fischbein, N.J., et al., *Radiologic classification of brain stem tumors: correlation of magnetic resonance imaging appearance with clinical outcome*. Pediatr Neurosurg, 1996. **24**(1): p. 9-23.
10. Stroink, A.R., et al., *Diagnosis and management of pediatric brain-stem gliomas*. J Neurosurg, 1986. **65**(6): p. 745-50.
11. Green, A.L. and M.W. Kieran, *Pediatric brainstem gliomas: new understanding leads to potential new treatments for two very different tumors*. Curr Oncol Rep, 2015. **17**(3): p. 436.
12. Abbott, R., *Tumors of the medulla*. Neurosurg Clin N Am, 1993. **4**(3): p. 519-27.
13. Fisher, P.G., et al., *A clinicopathologic reappraisal of brain stem tumor classification. Identification of pilocystic astrocytoma and fibrillary astrocytoma as distinct entities*. Cancer, 2000. **89**(7): p. 1569-76.
14. Louis, D.N., et al., *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system*. Acta Neuropathol, 2007. **114**(2): p. 97-109.

15. Gnekow, A.K., et al., *Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology*. Neuro Oncol, 2012. **14**(10): p. 1265-84.
16. Stokland, T., et al., *A multivariate analysis of factors determining tumor progression in childhood low-grade glioma: a population-based cohort study (CCLG CNS9702)*. Neuro Oncol, 2010. **12**(12): p. 1257-68.
17. Hernaiz Driever, P., et al., *Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children*. J Neurooncol, 2010. **100**(2): p. 199-207.
18. Bongaarts, A., et al., *Subependymal giant cell astrocytomas in Tuberous Sclerosis Complex have consistent TSC1/TSC2 biallelic inactivation, and no BRAF mutations*. Oncotarget, 2017. **8**(56): p. 95516-95529.
19. Mirow, C., et al., *Children <1 year show an inferior outcome when treated according to the traditional LGG treatment strategy: a report from the German multicenter trial HIT-LGG 1996 for children with low grade glioma (LGG)*. Pediatr Blood Cancer, 2014. **61**(3): p. 457-63.
20. von Hornstein, S., et al., *Impact of chemotherapy on disseminated low-grade glioma in children and adolescents: report from the HIT-LGG 1996 trial*. Pediatr Blood Cancer, 2011. **56**(7): p. 1046-54.
21. Upadhyaya, S.A., et al., *Brainstem Low-Grade Gliomas in Children-Excellent Outcomes With Multimodality Therapy*. J Child Neurol, 2017. **32**(2): p. 194-203.
22. Fried, I., et al., *Favorable outcome with conservative treatment for children with low grade brainstem tumors*. Pediatr Blood Cancer, 2012. **58**(4): p. 556-60.
23. Klimo, P., Jr., et al., *Management and outcome of focal low-grade brainstem tumors in pediatric patients: the St. Jude experience*. J Neurosurg Pediatr, 2013. **11**(3): p. 274-81.
24. Sandri, A., et al., *Diffuse and focal brain stem tumors in childhood: prognostic factors and surgical outcome. Experience in a single institution*. Childs Nerv Syst, 2006. **22**(9): p. 1127-35.
25. Garzon, M., et al., *Brain stem tumors in children and adolescents: single institutional experience*. Childs Nerv Syst, 2013. **29**(8): p. 1321-31.
26. Ahmed, K.A., et al., *Histologically proven, low-grade brainstem gliomas in children: 30-year experience with long-term follow-up at Mayo Clinic*. Am J Clin Oncol, 2014. **37**(1): p. 51-6.

27. Farmer, J.P., et al., *Brainstem Gliomas. A 10-year institutional review*. *Pediatr Neurosurg*, 2001. **34**(4): p. 206-14.
28. Fafara-Les, A., et al., *Torticollis as a first sign of posterior fossa and cervical spinal cord tumors in children*. *Childs Nerv Syst*, 2014. **30**(3): p. 425-30.
29. Kumandas, S., et al., *Torticollis secondary to posterior fossa and cervical spinal cord tumors: report of five cases and literature review*. *Neurosurg Rev*, 2006. **29**(4): p. 333-8; discussion 338.
30. Tumturk, A., et al., *Torticollis in children: an alert symptom not to be turned away*. *Childs Nerv Syst*, 2015. **31**(9): p. 1461-70.
31. Mauffrey, C., *Paediatric brainstem gliomas: prognostic factors and management*. *J Clin Neurosci*, 2006. **13**(4): p. 431-7.
32. Teo, C. and T.L. Siu, *Radical resection of focal brainstem gliomas: is it worth doing?* *Childs Nerv Syst*, 2008. **24**(11): p. 1307-14.
33. Epstein, F.J. and J.P. Farmer, *Brain-stem glioma growth patterns*. *J Neurosurg*, 1993. **78**(3): p. 408-12.
34. Ater, J.L., et al., *Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(21): p. 2641-7.
35. Jones, D.T., et al., *MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma*. *Cell Mol Life Sci*, 2012. **69**(11): p. 1799-811.
36. Pfister, S., et al., *BRAF gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas*. *J Clin Invest*, 2008. **118**(5): p. 1739-49.
37. Chamdine, O., et al., *Metastatic Low-Grade Gliomas in Children: 20 Years' Experience at St. Jude Children's Research Hospital*. *Pediatr Blood Cancer*, 2016. **63**(1): p. 62-70.
38. Mamelak, A.N., et al., *Treatment options and prognosis for multicentric juvenile pilocytic astrocytoma*. *J Neurosurg*, 1994. **81**(1): p. 24-30.
39. Wisoff, J.H., et al., *Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group*. *Neurosurgery*, 2011. **68**(6): p. 1548-54; discussion 1554-5.
40. Lundar, T., et al., *Neurosurgical treatment of pediatric low-grade midbrain tumors: a single consecutive institutional series of 15 patients*. *J Neurosurg Pediatr*, 2014. **14**(6): p. 598-603.
41. Sinha, S., et al., *Brainstem gliomas: surgical indications and technical considerations in a series of 58 cases*. *Br J Neurosurg*, 2014. **28**(2): p. 220-5.

42. Pollack, I.F., et al., *The long-term outcome after surgical treatment of dorsally exophytic brain-stem gliomas*. J Neurosurg, 1993. **78**(6): p. 859-63.
43. Jallo, G.I., et al., *Recovery of lower cranial nerve function after surgery for medullary brainstem tumors*. Neurosurgery, 2005. **56**(1): p. 74-7; discussion 78.
44. Ronghe, M., et al., *Vincristine and carboplatin chemotherapy for unresectable and/or recurrent low-grade astrocytoma of the brainstem*. Pediatr Blood Cancer, 2010. **55**(3): p. 471-7.
45. Gnekow, A.K., et al., *A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood ( $\leq 16$  years) low grade glioma - A final report*. Eur J Cancer, 2017. **81**: p. 206-225.
46. Lesniak, M.S., et al., *Surgical outcome following resection of contrast-enhanced pediatric brainstem gliomas*. Pediatr Neurosurg, 2003. **39**(6): p. 314-22.
47. Pierre-Kahn, A., et al., *Surgical management of brain-stem tumors in children: results and statistical analysis of 75 cases*. J Neurosurg, 1993. **79**(6): p. 845-52.
48. Chen, X., et al., *BRAF V600E mutation is a significant prognosticator of the tumour regrowth rate in brainstem gangliogliomas*. J Clin Neurosci, 2017. **46**: p. 50-57.
49. Dahiya, S., et al., *BRAF(V600E) mutation is a negative prognosticator in pediatric ganglioglioma*. Acta Neuropathol, 2013. **125**(6): p. 901-10.

## 7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

	Seite
Tabelle 1      Spektrum der histologischen Diagnosen bei LGG (gemäß WHO Klassifikation 2007)	10
Tabelle 2      Indikation für den Beginn nicht-chirurgischer Therapiemaßnahmen (SIOP-LGG 2004-Gesamtstudie)	12
Tabelle 3      Ein- und Ausschlusskriterien zur SIOP-LGG 2004-Studie	13
Tabelle 4      Chemotherapie SIOP-LGG 2004-Protokoll	14
Tabelle 5      Definition des Therapieansprechens	16
Tabelle 6      Basisdaten der Gesamtkohorte und der Therapiestrategiegruppen	19
Tabelle 7      Häufigkeiten der Symptome bei Diagnosestellung	21
Tabelle 8      Tumorausbreitung in benachbarte Kompartimente	22
Tabelle 9      Primäre und sekundäre Disseminierung	23
Tabelle 10     Neurologische Defizite postoperativ nach primärer Resektion	24
Tabelle 11     Radiologische Kriterien für LGG und Abgrenzung zu diffus intrinsischen Ponsgliomen	25
Tabelle 12     Verteilung der Histologien auf die Tumorlokalisation	27
Tabelle 13     Vergleich der Therapiestrategiegruppen	29
Tabelle 14     Verlauf Beobachtungsgruppe	31
Tabelle 15     Aktueller Status Chemotherapiegruppe und Verlauf mit Folgetherapien	36
Tabelle 16     Aktueller Status Radiotherapiegruppe und Verlauf mit Folgetherapien	39
Tabelle 17     5-Jahres-EFS für Lokalisation, Resektionsausmaß und Histologie	43

Abbildung 1	Altersverteilung der Gesamtkohorte	18
Abbildung 2	Symptomatik bei Diagnosestellung	20
Abbildung 3	Tumorausbreitung für die Lokalisationen Pons und Medulla oblongata	23
Abbildung 4	Histologie Gesamtkohorte	26
Abbildung 5	Aufteilung in Therapiestrategiengruppen (CONSORT Diagramm)	27
Abbildung 6	Gesamtüberleben der Hirnstamm-LGG-Kohorte	40
Abbildung 7	Gesamtüberleben der Beobachtungsgruppe	41
Abbildung 8	Gesamtüberleben der Chemotherapiegruppe	41
Abbildung 9	Gesamtüberleben der Radiotherapiegruppe	42
Abbildung 10	Ereignisfreies Überleben der Gesamtkohorte	42
Abbildung 11	Ereignisfreies Überleben nach Lokalisation	43
Abbildung 12	Ereignisfreies Überleben für das Resektionsausmaß	44
Abbildung 13	Ereignisfreies Überleben für Histologie	44
Abbildung 14	Progressionsfreies Überleben Chemotherapiegruppe	45
Abbildung 15	Progressionsfreies Überleben Radiotherapiegruppe	45

## **8. Danksagung**

Ein riesengroßes Dankeschön an meine Betreuerin, Frau Dr. Astrid K. Gnekow, I. Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Augsburg, für ihre unendliche Geduld, für die immer kompetente und konstruktive Beratung, den sehr angenehmen Meinungsaustausch auf fachlicher und persönlicher Ebene und für die Teilhabe an ihrem enormen Wissensschatz.

Mein herzlicher Dank gilt außerdem meinem Doktorvater, Prof. Dr. Michael Albert, Dr. von-Haunersches Kinderspital München, für die Betreuung dieser Arbeit und die stets freundliche, konstruktive und unkomplizierte Hilfe und Unterstützung.

Vielen Dank an das Team der SIOP-LGG 2004-Studie, Daniela Kandels, Sabine Breitmoser, Marina Geh und Thomas Traunwieser für die freundliche Aufnahme, die tatkräftige Hilfe bei allen Fragen und für die moralische Unterstützung. Besonderen Dank hierbei an Daniela Kandels für ihre unbürokratische Hilfe bei inhaltlichen und technischen Problemen.

Herzlichen Dank an Dr. Rene Schmidt, Institut für Biometrie und klinische Forschung, Universitätsklinik Münster, für die unkomplizierte, schnelle und immer kompetente Beratung in Statistik und für die Unterstützung beim Erstellen der Überlebenskurven.

Ein besonderer Dank gilt außerdem Prof. Dr. Dr. Michael Frühwald, I. Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Augsburg, durch dessen Initiative und Hilfe das Entstehen dieser Arbeit erst möglich wurde.

## 9. Eidesstattliche Versicherung

Holzapfel, Johannes

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Niedrig-gradige Gliome des Hirnstamms – Ergebnisse der SIOP-LGG 2004-Studie“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Augsburg, den 23.04.2019

Johannes Holzapfel